

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
9. September 2005 (09.09.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2005/082502 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **B01D 69/08**,  
67/00, A61M 1/16, B01D 71/68, 71/64

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/001506

(22) Internationales Anmeldedatum:  
15. Februar 2005 (15.02.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10 2004 008 220.0  
19. Februar 2004 (19.02.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): **MEMBRANA GMBH** [DE/DE]; Oehder Str. 28,  
42289 Wuppertal (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **WECHS, Fried-  
bert** [DE/DE]; Bayernstrasse 26, 63939 Wörth (DE).  
**GEHLEN, Arne** [DE/DE]; Schulstrasse 17A, 63867  
Johannesberg (DE). **HARTEN, Bodo Von** [DE/DE]; Am  
Walde 1, 42119 Wuppertal (DE). **KRÜGER, Richard**  
[DE/DE]; Mittelsudberger Strasse 10, 42349 Wuppertal  
(DE). **SCHUSTER, Oliver** [DE/DE]; Lindenbergstrasse  
91, 58332 Schwelm (DE).

(74) Anwalt: **SCHRÖDER, Richard**; CPW GMBH, Kasinos-  
trasse 19-21, 42103 Wuppertal (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,  
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,  
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,  
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ,  
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,  
ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,  
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,  
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,  
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,  
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— Erfindenerklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: HIGH-FLUX DIALYSIS MEMBRANE WITH AN IMPROVED SEPARATION BEHAVIOUR

(54) Bezeichnung: HIGH-FLUX DIALYSEMEMBRAN MIT VERBESSERTEM TRENNVERHALTEN

(57) Abstract: The invention relates to a hydrophilic, semi-permeable hollow-fibre membrane for the treatment of blood, said mem-  
brane having an integral asymmetrical structure based on a synthetic polymer. The hollow-fibre membrane comprises a separation  
layer with pores on its inner face and an open-pored support layer that adjoins said separation layer and has an ultra-filtration rate  
in an albumin solution of between 25 and 60 ml/(h m<sup>2</sup>-mmHg). The hollow-fibre membrane is devoid of pore-stabilising additives  
and has a screening coefficient for cytochrome C of at least 0.8 and a maximum screening coefficient for albumin of 0.005. The  
invention also relates to a method for producing membranes of this type, based on a non-solvent induced coagulation, in which a  
spinning solution consisting of a first synthetic polymer in addition to an optional second hydrophilic polymer is extruded through  
the annular gap of a hollow-fibre die to form a hollow-fibre and a coagulation medium is extruded simultaneously as an inner filler  
through the central opening of the hollow-fibre, said medium triggering the coagulation in the interior of the fibre, forming a sep-  
aration layer on the inner face of the hollow-fibre and the membrane structure. The method is characterised in that the inner filler  
contains a negatively charged polyelectrolyte.

(57) Zusammenfassung: Hydrophile semipermeable Hohlfasermembran zur Blutbehandlung mit integral asymmetrischer Struktur  
auf Basis eines synthetischen Polymers. Die Hohlfasermembran besitzt an ihrer Innenoberfläche eine Poren aufweisende Trenn-  
schicht und daran angrenzend eine offenporige Stützschicht sowie eine Ultrafiltrationsrate in Albuminlösung von 25 bis 60 ml/(h  
m<sup>2</sup>-mmHg). Die Hohlfasermembran ist frei von porenstabilisierenden Zusätzen und weist einen Siebkoeffizienten für Cytochrom C  
von mindestens 0,8 und einen Siebkoeffizienten für Albumin von höchstens 0,005 auf. Verfahren zur Herstellung solcher Memb-  
ranen auf Basis einer Nichtlöser-induzierten Koagulation, bei der eine Spinnlösung aus einem synthetischen ersten Polymer sowie  
gegebenenfalls eines hydrophilen zweiten Polymers durch den Ringspalt einer Hohlfadendüse zu einem Hohlfaden und gleichzeitig  
ein Koagulationsmedium als Innenfüllung durch die zentrale Öffnung der Hohlfadendüse extrudiert wird, das die Koagulation im  
Inneren des Hohlfadens auslöst, wodurch eine Trennschicht an der Innenseite des Hohlfadens sowie die Membranstruktur ausgebil-  
det wird, wobei das Verfahren dadurch gekennzeichnet ist, dass die Innenfüllung einen Polyelektrolyten mit negativen Festladungen  
enthält.

WO 2005/082502 A1



**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

## High-Flux Dialysemembran mit verbessertem Trennverhalten

---

### Beschreibung:

Die Erfindung betrifft eine hydrophile, mit Wasser benetzbare, semipermeable Hohlfasermembran auf Basis eines synthetischen ersten Polymers insbesondere zur Hemodialyse, Hemodiafiltration oder Hemofiltration, die über ihre Wand eine offenporige, integral asymmetrische Struktur, an ihrer dem Lumen zugewandten Innenoberfläche eine Poren aufweisende Trennschicht von 0,1 bis 2  $\mu\text{m}$  Dicke sowie an die Trennschicht angrenzend eine offenporige Stützschiicht besitzt und die eine Ultrafiltrationsrate in Albuminlösung im Bereich zwischen 25 und 60  $\text{ml}/(\text{h}\cdot\text{m}^2\cdot\text{mmHg})$  aufweist. Die Erfindung betrifft des weiteren ein Verfahren zur Herstellung einer solchen Membran.

Im Besonderen ist die Erfindung auf Hohlfasermembranen gerichtet, die zur High-Flux Hemodialyse, Hemodiafiltration oder Hemofiltration geeignet sind. Bei derartigen Anwendungen zur Blutbehandlung ist wesentlich die Entfernung großer Mengen von Wasser. Darüber hinaus erfolgt nicht nur eine diffusive Entfernung niedermolekularer Urämietoxine, sondern auch eine konvektive Entfernung von sogenannten Mittelmolekülen, d.h. vor allem von niedermolekularen Proteinen.

Vor allem auch für die Blutbehandlung wie z.B. die Hemodialyse, Hemodiafiltration oder Hemofiltration sind in den letzten Jahren wegen ihrer herausragenden physikochemischen Eigenschaften verstärkt synthetische Polymere wie z.B. Polyamide oder Polyvinylalkohole sowie insbesondere technische Kunststoffe wie z.B. aromatische Sulfonpolymere, Polyphenylensulfide, Polyetherimide oder Polyetherke-

ton untersucht worden und als Membranmaterial für Hohlfasermembranen zum Einsatz gelangt. Aufgrund der hydrophoben Eigenschaften der zuletzt genannten Polymere sind Membranen aus diesen Polymeren jedoch nicht mit wässrigen Medien benetzbar. Dies hat zur Folge, dass sie entweder nicht vollständig getrocknet werden dürfen oder aber mit einer porenstabilisierenden Flüssigkeit wie beispielsweise Glycerin oder einem Polyethylenglykol zur Porenstabilisierung gefüllt werden müssen. Ohne eine solche Stabilisierung nimmt die Permeabilität der Membran mit jedem Trocknungsvorgang kontinuierlich ab, und die Trenncharakteristik der Membran verändert sich. Auch Membranen auf Basis eines hydrophilen synthetischen Polymers oder solche, die neben dem membranbildenden hydrophoben Polymer eine hydrophile Polymerkomponente enthalten, um eine ausreichende Benetzbarkeit der Membran mit Wasser zu gewährleisten, werden in der Regel mit einem Porenfüller versehen, um eine Stabilisierung der Membranstruktur bei der Trocknung und zumindest eine gewisse Trennleistung im Bereich der Mittelmoleküle zu erreichen.

Bei der Hemodialyse, aber auch bei der Hemodiafiltration und der Hemofiltration ist es Ziel, neben den niedermolekularen nierengängigen Substanzen, d.h. Urämietoxinen und/oder urämischen Markern wie z.B. Harnstoff, Creatinin oder Phosphat insbesondere auch niedermolekulare Proteine wie z.B.  $\beta_2$ -Mikroglobulin ( $\beta_{2M}$ ) aus dem zu behandelnden Blut zu entfernen. Aus zahlreichen Untersuchungen geht hervor, dass niedermolekulare Proteine Verursacher für Komplikationen während der Dialyse sind. So wird eine Ansammlung von  $\beta_{2M}$  im Blut als Ursache für Amyloidose und das Carpal Tunnel Syndrom gesehen. Daher wird angestrebt, die Permeabilität der Membranen für die niedermolekularen Proteine zu erhöhen. Hieraus resultiert jedoch oftmals auch gleichzeitig ein erhöhter Verlust wertvoller Blutbestandteile wie z.B. des Albumins, die jedoch bei der Blutbehandlung im Blut verbleiben sollen.

In der DE 42 30 077 werden hydrophile Membranen für den Einsatz u.a. in der Hemodialyse beschrieben, wobei diese Membranen aus einem Gemisch von Po-

lysulfon mit einem sulfonierten Polysulfon bestehen. Zur Stabilisierung der Poren werden die Membranen vor der Trocknung mit einer Glycerin/Wasser-Mischung nachbehandelt. Gemäß den Beispielen der DE 42 30 077 werden zwar z.T. sehr geringe Albumindurchlässigkeiten mit Siebkoeffizienten für Albumin im Bereich 0,001 und darunter erreicht, jedoch geht dies einher mit relativ geringen Durchlässigkeiten im mittelmolekularen Bereich, d.h. mit Siebkoeffizienten bis maximal 0,43 für Cytochrom C mit einem Molekulargewicht von 12 500 Dalton, das als Marker-molekül für  $\beta_{2M}$  verwendet wird. Hohe Siebkoeffizienten für Cytochrom C im Bereich bis 0,87 werden nur dann erreicht, wenn eine relativ hohe Albumindurchlässigkeit toleriert wird, d.h. die Siebkoeffizienten für Albumin im Bereich bis 0,04 liegen. Derartig hohe Albumindurchlässigkeiten sind jedoch verbunden mit hohen Albuminverlusten bei der Dialyse und daher für Dialysepatienten nicht tolerabel.

Die EP 305 787 betrifft asymmetrische Membranen z.B. für die Hemodialyse, die aus einem synthetischen ersten Polymer, vorzugsweise einem Polyamid, und einem hydrophilen zweiten Polymer wie z.B. einem Polyvinylpyrrolidon oder einem Polyethylenglykol aufgebaut sind. Die Membranen besitzen einen aus drei Schichten zusammengesetzten Aufbau mit einer Trennschicht in Form einer dichten und relativ dünnen Haut, einer darunterliegenden Schicht mit Schwammstruktur und daran angrenzend einer dritten Schicht mit einer aus fingerförmigen, groben Poren bestehenden Struktur. Derartige Strukturen mit Fingerporen werden in der Anwendung jedoch nicht bevorzugt, da sie zu vergleichsweise geringen mechanischen Festigkeiten führen und relativ dicke Membranwandungen benötigt werden, um eine hinreichende Stabilität der Membranen zu erreichen. Den Beispielen der EP 305 787 ist zu entnehmen, dass die Membranen zur Stabilisierung der Porenstruktur ebenfalls mit Glycerin nachbehandelt werden. Für die Membranen der EP 305 787 werden so Siebkoeffizienten für Albumin von etwa 0,001 und für  $\beta_{2M}$  von 0,6 bis 0,8 erreicht.

Die EP 344 581 hat sich zur Aufgabe gestellt, Membranen für die Hemodialyse ohne Fingerporen und ohne asymmetrische Porengrößen zu Verfügung zu stellen,

die die Entfernung gefährlicher Stoffe wie  $\beta_{2M}$  und den Rückhalt nützlicher Komponenten wie Albumin mit hoher Effizienz ermöglichen. Die Membranen der EP 344 581 bestehen aus einer Mischung eines Polyarylates mit einem Polysulfon und weisen über dem Membranquerschnitt eine homogene und gleichförmige fibrilläre Struktur auf. Die in der EP 344 581 offenbarten Membranen sind aufgrund ihrer Polymerzusammensetzung hydrophob und müssen nach den Angaben der EP 344 581 entweder vor der Trocknung mit Glycerin behandelt werden oder zunächst z.B. mit einem Alkohol gespült werden, der anschließend durch Wasser ersetzt wird.

In der EP 168 783 wird eine hydrophile asymmetrische mikroporöse Polysulfon-Hohlfasermembran für die Hemodialyse mit einer offenporigen schaumartigen Stützstruktur beschrieben. Die Hydrophilie wird durch einen Anteil von 1 bis 10 Gew.-% eines hydrophilen Polymers, welches vorzugsweise Polyvinylpyrrolidon ist, erreicht. Gemäß der EP 168 783 wird angestrebt, die Membranen hinsichtlich ihres Trennverhaltens der natürlichen Niere anzunähern. Hierzu besitzen die Membranen der EP 168 783 eine innenliegende poröse Trennschicht mit einer Ausschlussgrenze für Moleküle mit einem Molekulargewicht zwischen 30 000 und 40 000 Dalton. In einer bevorzugten Ausführungsform weisen die Membranen der EP 168 783 einen Siebkoeffizienten von 0,005 für Humanalbumin mit einem Molekulargewicht von 65 000 Dalton auf.

Die EP 828 553 offenbart integrale, mehrfach asymmetrische Membranen aus in  $\epsilon$ -Caprolactam löslichen Polymeren für den Einsatz in der Hemodialyse, der Hemodiafiltration oder der Hemofiltration. Die Membranen der EP 828 553 weisen einen dreischichtigen Aufbau mit einer dünnen Trennschicht auf, daran angrenzend einer schwammartigen grobporigen Stützschicht ohne Fingerporen und einer sich an die Stützschicht anschließenden dritten Schicht, deren Porengröße kleiner als die der Stützschicht ist und die die hydraulische Permeabilität der Membran bestimmt. Die EP 828 553 offenbart in ihren Beispielen eine Membran mit einem

Siebkoefizienten für Cytochrom C von 0,75 in Kombination mit einem Siebkoefizienten für Albumin von 0,05.

Die EP 716 859 bezieht sich auf Membranen mit einer homogenen Membranstruktur, d.h. mit einer Membranstruktur ohne Asymmetrie über dem Wandquerschnitt. Die Membranen basieren beispielsweise auf Polysulfon, Polyethersulfon oder Polyarylsulfon, wobei ein hydrophiles Polymer wie z.B. Polyvinylpyrrolidon oder Polyethylenglykol zur Erhöhung der Hydrophilie der Membranen zugesetzt wurde. Die Membranen der EP 716 859 werden nach der Koagulation und vor der Trocknung mit einer Glycerinlösung imprägniert, um die Membranstruktur zu erhalten. Für die gemäß den Beispielen hergestellten Membranen werden ohne nähere Spezifizierung Siebkoefizienten für Albumin von kleiner 0,01 angegeben. Bei kleinen Filtratflüssen von 10 ml/min lassen sich für die stabilisierten Membranen Siebkoefizienten für  $\beta_{2M}$  bis 0,88 erreichen, bei höheren Filtratflüssen, d.h. Filtratflüssen von 50 ml/min liegen die erreichten Siebkoefizienten für  $\beta_{2M}$  bei maximal 0,75. Die für diese Membranen erreichten Ultrafiltrationsraten für Wasser und die Ultrafiltrationsraten für Blut, die mit entsprechenden Ultrafiltrationsraten in Albuminlösung vergleichbar sind, sind jedoch wegen der homogenen Membranstruktur nur relativ gering und liegen unterhalb der üblicherweise in der Hemodiafiltration oder der Hemofiltration verwendeten Raten.

Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, für die Hemodialyse, die Hemodiafiltration und die Hemofiltration geeignete Hohlfasermembranen zur Verfügung zu stellen, die eine hohe hydraulische Permeabilität und ein gegenüber den Membranen des Stands der Technik verbessertes Trennverhalten aufweisen, so dass insbesondere eine effiziente Entfernung von niedermolekularen Proteinen aus dem zu behandelnden Blut bei gleichzeitigem hohem Rückhalt wertvoller Blutbestandteile ermöglicht wird. Die Membranen sollen eine hohe mechanische Stabilität besitzen, auch nach Trocknung stabile Leistungseigenschaften aufweisen und eine problemlose Herstellung von Dialysatoren, die diese Hohlfasermembranen enthalten, ermöglichen.

Es ist des Weiteren Aufgabe der Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung derartiger Hohlfasermembranen zur Verfügung zu stellen.

Die erfindungsgemäße Aufgabe wird zum einen durch eine hydrophile, mit Wasser benetzbare semipermeable Hohlfasermembran auf Basis eines synthetischen ersten Polymers insbesondere zur Hemodialyse, Hemodiafiltration oder Hemofiltration gelöst, die über ihre Wand eine offenporige integral asymmetrische Struktur, an ihrer dem Lumen zugewandten Innenoberfläche eine Poren aufweisende Trennschicht von 0,1 bis 2  $\mu\text{m}$  Dicke sowie an die Trennschicht angrenzend eine offenporige Stützschiicht besitzt und die eine Ultrafiltrationsrate in Albuminlösung im Bereich von 25 bis 60  $\text{ml}/(\text{h}\cdot\text{m}^2\cdot\text{mmHg})$  aufweist, wobei diese Hohlfasermembran dadurch gekennzeichnet ist, dass sie nach einer vorherigen Trocknung einen Siebkoeffizienten für Cytochrom C von mindestens 0,80 in Kombination mit einem Siebkoeffizienten für Albumin von höchstens 0,005 aufweist, wobei die Hohlfasermembranen im trockenen Zustand frei von Zusätzen sind, die die Poren in der Membranwand stabilisieren.

Die erfindungsgemäße Aufgabe wird des Weiteren durch ein Verfahren zur Herstellung dieser Hohlfasermembranen gelöst, wobei das Verfahren die Schritte umfasst

- a. Herstellung einer homogenen Spinnlösung umfassend 12 bis 30 Gew.-% eines synthetischen ersten Polymers sowie gegebenenfalls weitere Additive in einem Lösemittelsystem,
- b. Extrusion der Spinnlösung durch den Ringspalt einer Hohlfadendüse zu einem Hohlfaden,
- c. Extrusion einer Innenfüllung durch die zentrale Öffnung der Hohlfadendüse, wobei die Innenfüllung ein Koagulationsmedium für das synthetische erste Polymer ist, welches ein Lösemittel sowie ein Nichtlösemittel für das synthetische erste Polymer umfasst,



- d. Inkontaktbringen der Innenfüllung mit der Innenseite des Hohlfadens zur Auslösung der Koagulation im Inneren des Hohlfadens und zur Ausbildung einer Trennschicht an der Innenseite des Hohlfadens und der Membranstruktur,
- e. Hindurchleiten des Hohlfadens durch ein Koagulationsbad, um gegebenenfalls die Ausbildung der Membranstruktur zu vervollständigen und um die Membranstruktur zu fixieren,
- f. Extraktion der so gebildeten Hohlfasermembran zur Entfernung des Lösemitelsystems sowie löslicher Substanzen,
- g. Trocknung der Hohlfasermembran,

wobei das Verfahren dadurch gekennzeichnet ist, dass die Innenfüllung einen Polyelektrolyten mit negativen Festladungen enthält, wodurch eine Hohlfasermembran mit einem Siebkoeffizienten für Cytochrom C von mindestens 0,80 in Kombination mit einem Siebkoeffizienten für Albumin von höchstens 0,005 erhalten wird.

Die erfindungsgemäßen Membranen weisen hervorragende Trenneigenschaften mit einer scharfen Trenncharakteristik auf. Sie ermöglichen eine herausragende Elimination von niedermolekularen Proteinen bei gleichzeitig hervorragendem Rückhalt von Albumin, ohne dass eine Stabilisierung der Poren durch Nachbehandlung der Membranen mittels eines flüssigen Porenstabilisators wie z.B. Glycerin oder Polyethylenglykol erfolgen muss. Auf Grund der scharfen Trenncharakteristik und des hervorragendem Rückhalts von Albumin kann sogar die Struktur bzw. Trennschicht der erfindungsgemäßen Membranen offener ausgeführt werden, ohne dass die Siebkoeffizienten für Albumin die erfindungsgemäß geforderten Grenzen überschreiten. Hierdurch lassen sich gleichzeitig die Siebkoeffizienten für Cytochrom C weiter erhöhen, und die Elimination von niedermolekularen Proteinen wie z.B.  $\beta_2$ -Mikroglobulin kann weiter verbessert werden.

In der Regel zeigen die erfindungsgemäßen Membranen gleichzeitig einen verbesserten Pyrogenrückhalt. Für die Anwendung in der Dialyse ist die Frage relevant, inwieweit die zur Blutbehandlung eingesetzte Membran den Endotoxin- und Pyrogentransfer durch die Membranwand verhindern kann. Studien zufolge kann

ten in vielen Dialysezentren insbesondere auch in der Dialysierflüssigkeit Pyrogene nachgewiesen werden. Daraus resultiert vor allem bei High-Flux Membranen die Gefahr, dass Pyrogene oder biologisch aktive Endotoxinfragmente die Membranwand passieren können. Die erfindungsgemäßen Membranen sind im wesentlichen undurchlässig gegenüber dem Durchtritt von Pyrogenen, woraus sich für den Dialysepatienten ein höheres Maß an Sicherheit ergibt.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung wird unter einer integral asymmetrischen Membran eine Membran verstanden, bei der Trennschicht und Stützschiicht aus dem gleichen Material bestehen und zusammen unmittelbar bei der Membranhherstellung ausgebildet wurden, wodurch beide Schichten als integrale Einheit miteinander verbunden sind. Beim Übergang von der Trennschicht zur Stützschiicht erfolgt allein eine Änderung in Bezug auf die Membranstruktur. Ausgehend von der Trennschicht ändert sich dann bei der integral asymmetrischen Membran in der Stützstruktur die Porengröße über der Wanddicke. Einen Gegensatz dazu bilden einerseits beispielsweise Composit-Membranen, die einen mehrschichtigen Aufbau aufweisen, indem auf einer porösen, oftmals mikroporösen Stützschiicht oder Stützmembran in einem separaten Verfahrensschritt eine dichte Schicht als Trennschicht aufgebracht ist. Dies hat zur Folge, dass die Materialien, die die Stützschiicht und die Trennschicht aufbauen, bei Composit-Membranen auch unterschiedliche Eigenschaften aufweisen. Einen Gegensatz bilden andererseits symmetrische Membranen oder homogene Membranen, bei denen die Größe der Membranporen über die Membranwand im wesentlichen gleichförmig ist, d.h. sich im wesentlichen nicht ändert. Integral asymmetrische Membranen bieten gegenüber symmetrischen, homogenen, also über die Wanddicke hinsichtlich der Porengröße gleichförmigen Membranen aufgrund der geringen Dicke der Trennschicht den Vorteil einer deutlichen Verringerung des hydraulischen Widerstands und damit eines verbesserten konvektiven Transports auch von Substanzen im Mittelmolekülbereich. Darüber hinaus erlauben sie eine unabhängige Steuerung der hydraulischen Permeabilität und der Trenncharakteristik der Membran.

Generell verhilft die Behandlung bzw. Beladung der Membranen des Stands der Technik mit z.B. Glycerin zwar zu einer Stabilisierung der Porenstruktur und wird bei Membranen nach dem Stand der Technik oftmals durchgeführt, um bestimmte Trennleistungen der Membran auch noch nach der für die Verarbeitung der Membranen notwendigen Trocknung zu gewährleisten. In der Weiterverarbeitung der Hohlfasermembranen zur Herstellung eines Dialysators ergeben sich mit glycerinhaltige Membranen jedoch Nachteile, so beispielsweise bei der üblichen Einbettung der Hohlfasermembranen in ein Einbetttharz. Vielfach kleben die glycerinhaltigen Membranen aneinander, so dass das Einbettmaterial, z.B. Polyurethan, nicht in Zwischenräume zwischen den Hohlfasermembranen eindringen kann. Dies hat jedoch Undichtigkeiten in den Einbettungen zur Folge. Darüber hinaus ist vor einem Einsatz von Dialysatoren, die glycerinbeladene Membranen enthalten, d.h. vor dem Einsatz zur Blutreinigung eine aufwendige Spülung der Dialysatoren erforderlich, um die Membranen von Glycerin frei zu spülen. Des Weiteren dürfen diese Membranen nach dem Stand der Technik nach einer Entfernung des Glycerins nicht getrocknet werden, da hierdurch eine deutliche Verschlechterung der Trenncharakteristik und insbesondere eine starke Verringerung der Trennleistung im Bereich Mittelmoleküle, d.h. der niedermolekularen Proteine, hervorgerufen wird und darüber hinaus z.T. eine Verschlechterung des Benetzungsverhaltens resultiert.

Die erfindungsgemäßen Hohlfasermembranen hingegen sind auf Grund ihrer hydrophilen Eigenschaften auch nach einer Trocknung mit Wasser oder wässrigen Medien benetzbar. Sie weisen darüber hinaus ihre charakteristischen Trenneigenschaften nach einer Trocknung, d.h. im trockenen Zustand auch dann auf, wenn sie nicht nach der Extraktion und vor der Trocknung beispielsweise mit einer Glycerinlösung nachbehandelt wurden, d.h. auch wenn die Hohlfasermembranen im trockenen Zustand, d.h. nach der Trocknung frei von Zusätzen sind, die die Poren in der Membranwand stabilisieren, also auch wenn im trockenen Zustand der erfindungsgemäßen Hohlfasermembranen die Poren in der Membranwand keine sie

stabilisierende Zusätze wie z.B. Glycerin enthalten. Gegenüber Membranen des Stands der Technik zeigen die erfindungsgemäßen Membranen also eine stabile herausragende Trenncharakteristik und damit ein verbessertes Trennverhalten.

Natürlich kann die erfindungsgemäße Membran nach der Trocknung auch mit Glycerin beladen werden, sofern dies für zweckmäßig erachtet wird. Im Unterschied zu bekannten Hohlfasermembranen behält die erfindungsgemäße Hohlfasermembran ihre Eigenschaften mit einer scharfen Trenncharakteristik aber auch nach Entfernung des Glycerins und anschließender Trocknung. Wie ausgeführt, weist die erfindungsgemäße Hohlfasermembran ihre Eigenschaften nach Extraktion und Trocknung auf, selbst wenn vor der Trocknung keine Behandlung mit porenstabilisierenden Zusätzen erfolgt ist. In Bezug auf die scharfe Trenncharakteristik ist es darüber hinaus auch nicht von Belang, ob die Membran einer nachträglichen üblicherweise bei der Herstellung von Dialysatoren angewendeten Sterilisation unterzogen worden sind. Daher schließt die vorliegende Erfindung auch sterilisierte Membranen mit ein.

Bevorzugt weist die erfindungsgemäße Hohlfasermembran einen Siebkoeffizienten für Cytochrom C von mindestens 0,85 und besonders bevorzugt von mindestens 0,9 auf. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform beträgt der Siebkoeffizient für Albumin höchstens 0,003. In einer vorteilhaften Ausführungsform weist die erfindungsgemäße Hohlfasermembran einen Siebkoeffizienten für Cytochrom C von mindestens 0,85 in Kombination mit einem Siebkoeffizienten für Albumin von höchstens 0,003 auf. Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Hohlfasermembranen mit einem Siebkoeffizienten für Cytochrom C von mindestens 0,9 in Kombination mit einem Siebkoeffizienten für Albumin von höchstens 0,003.

Erfindungsgemäß weist die Hohlfasermembran eine Ultrafiltrationsrate in Albuminlösung im Bereich von 25 bis 60 ml/(h·m<sup>2</sup>·mmHg) auf. Eine Ultrafiltrationsrate in Albuminlösung unterhalb von 25 ml/(h·m<sup>2</sup>·mmHg) ist nicht ausreichend für die

Entfernung großer Mengen von Wasser bei der Blutbehandlung, und Membranen mit solch geringen Ultrafiltrationsraten zeigen keine ausreichende Leistung für Aufgaben im Bereich der High-Flux Hemodialyse, der Hemodiafiltration oder der Hemofiltration. Bei Ultrafiltrationsraten in Albuminlösung oberhalb 60 ml/(h·m<sup>2</sup>·mmHg) besteht hingegen die Gefahr, dass bei der Dialysebehandlung an der Dialysemaschine ein extrem niedriger oder auch ein negativer Transmembrandruck angezeigt wird, der zu Alarmmeldungen führen kann und gegebenenfalls Eingriffe in die Dialysebehandlung zur Korrektur erforderlich machen kann. Bevorzugt liegt die Ultrafiltrationsrate in Albuminlösung der erfindungsgemäßen Membranen im Bereich von 30 bis 55 ml/(h·m<sup>2</sup>·mmHg).

Bei dem die Membranstruktur der hydrophilen Hohlfasermembran aufbauenden ersten Polymer handelt es sich erfindungsgemäß um ein synthetisches Polymer, das beim erfindungsgemäßen Verfahren in einer Konzentration von 12 bis 30 Gew.-% in der Spinnlösung enthalten ist. Dieses synthetische erste Polymer kann ein hydrophiles synthetisches Polymer sein oder auch eine Mischung verschiedener hydrophiler synthetischer Polymerer. So können z.B. hydrophile Polyamide, Polyvinylalkohole, Ethylen-Vinylalkohol Copolymere, Polyether-Polyamid Blockcopolymere, Polyethylenoxid-Polycarbonat Copolymere oder modifizierte, ursprünglich hydrophobe Polymere wie z.B. mit Sulfonsäuregruppen hydrophil modifizierte Polysulfone oder Polyethersulfone verwendet werden.

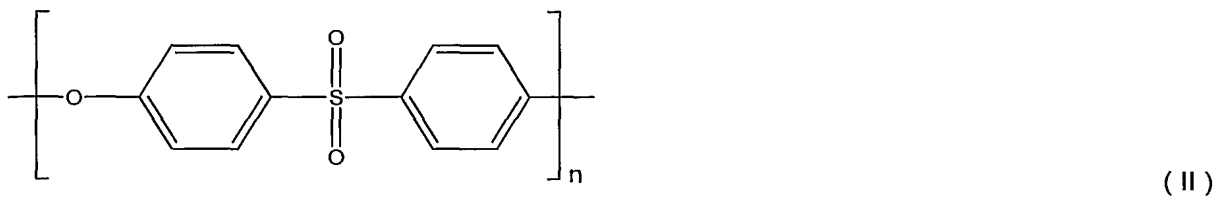
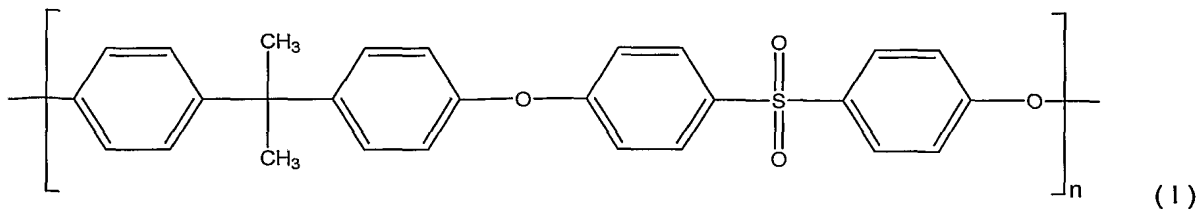
Bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Membranen unter Verwendung eines hydrophilen ersten Polymers kann die Spinnlösung als weitere Komponente ein hydrophiles zweites Polymer enthalten, das in der Spinnlösung eine Viskositätserhöhende Wirkung hat und/oder auch als Nukleierungsmittel und Porenbildner bei der Ausbildung der Membranstruktur fungiert.

In einer bevorzugten Ausführungsform handelt es sich bei dem die erfindungsgemäße Hohlfasermembran aufbauenden synthetischen ersten Polymer um ein hydrophobes erstes Polymer, das mit einem hydrophilen zweiten Polymer kombiniert

ist. Im Falle der Verwendung eines hydrophoben ersten Polymers hat das hydrophile zweite Polymer neben der Wirkung, im erfindungsgemäßen Verfahren die Viskosität der Spinnlösung zu erhöhen und/oder als Nukleierungsmittel und Porenbildner zu fungieren, auch die Aufgabe, für die Hydrophilie der erfindungsgemäßen Hohlfasermembran zu sorgen. Daher umfasst diese bevorzugte Hohlfasermembran ein hydrophobes erstes Polymer und ein hydrophiles zweites Polymer.

Im Falle des Einsatzes eines hydrophilen zweiten Polymers beträgt dessen Konzentration in der Spinnlösung 0,1 bis 30 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Spinnlösung. Bevorzugt beträgt die Konzentration des zweiten hydrophilen Polymer in der Spinnlösung 1 bis 25 Gew.-% und besonders bevorzugt 5 bis 17 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Spinnlösung.

Für das erfindungsgemäße Verfahren können als synthetisches erstes Polymer solche Polymere verwendet werden, die eine gute Löslichkeit in polaren aprotischen Lösemitteln aufweisen und aus diesen unter Bildung asymmetrischer Membranen ausgefällt werden können. Als bevorzugte membranbildende, d.h. die Struktur der erfindungsgemäßen Hohlfasermembranen aufbauende hydrophobe erste Polymere werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung technische Kunststoffe aus der Gruppe der aromatischen Sulfonpolymere, wie z.B. Polysulfon, Polyethersulfon, Polyphenylensulfon oder Polyarylethersulfon, der Polycarbonate, Polyimide, Polyetherimide, Polyetherketone, Polyphenylensulfide, Copolymere oder Modifikationen dieser Polymere oder Mischungen dieser Polymere eingesetzt. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist das hydrophobe erste Polymer ein Polysulfon oder ein Polyethersulfon mit den in nachstehenden Formeln ( I ) und ( II ) dargestellten wiederkehrenden Moleküleinheiten



Für die Herstellung der erfindungsgemäßen Hohlfasermembranen kann im wesentlichen von den im Stand der Technik bekannten Verfahren zur Herstellung von hydrophilen, mit Wasser benetzbaren semipermeablen Hohlfasermembranen aus einem synthetischen Polymer, die eine integral asymmetrische Struktur und eine Trennschicht an ihrer Innenseite aufweisen, ausgegangen werden. Derartige Verfahren nach dem Stand der Technik auf Basis einer Nichtlöser-induzierten Koagulation werden beispielsweise in der EP 168 783, der EP 568 045, der EP 750 938 oder der EP 828 553 beschrieben, auf deren diesbezüglichen Offenbarungsgehalt an dieser Stelle ausdrücklich Bezug genommen wird. Ausgehend beispielsweise von den dort beschriebenen Verfahren wird zur Ausbildung einer Hohlfasermembran mit einem Siebkoeffizienten für Cytochrom C von mindestens 0,80 in Kombination mit einem Siebkoeffizienten für Albumin von höchstens 0,005 nach dem erfindungsgemäßen Verfahren eine Innenfüllung eingesetzt, die einen Polyelektrolyten mit negativen Festladungen enthält.

Erfindungsgemäß beträgt die Konzentration des synthetischen ersten Polymers in der Spinnlösung 12 bis 30 Gew.-%. Unterhalb einer Konzentration von 12 Gew.-% ergeben sich Nachteile bei der Durchführung des Spinnprozesses und hinsichtlich der mechanischen Stabilität der hergestellten Hohlfasermembran. Andererseits weisen Membranen, die aus Spinnlösungen mit mehr als 30 Gew.-% des syntheti-

schen ersten Polymers erhalten werden, eine zu dichte Struktur und zu geringe Permeabilitäten auf. Vorzugsweise enthält die Spinnlösung 15 bis 25 Gew.-% des synthetischen ersten Polymers. Das synthetische erste Polymer kann auch Additive wie z.B. Antioxidantien, Nukleierungsmittel, UV-Absorber und dergleichen enthalten, um die Eigenschaften der Membranen in gezielter Weise zu modifizieren.

Als hydrophiles zweites Polymer werden vorteilhafterweise langkettige Polymere eingesetzt, die auf der einen Seite eine Kompatibilität zu dem synthetischen ersten Polymer aufweisen, und die über wiederkehrende polymere Einheiten verfügen, die an sich hydrophil sind. Vorzugsweise ist das hydrophile zweite Polymer Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykol, Polyvinylalkohol, Polyglykolmonoester, Polysorbitat, wie z.B. Polyoxyethylensorbitanmonooleat, Carboxymethylcellulose oder eine Modifikation oder ein Copolymer dieser Polymere. Besonders bevorzugt ist Polyvinylpyrrolidon. Es ist in einer weiteren bevorzugten Ausführungsform auch möglich, Mischungen von verschiedenen hydrophilen Polymeren einzusetzen und insbesondere Mischungen von hydrophilen Polymeren mit unterschiedlichen Molekulargewichten, z.B. Mischungen von Polymeren, deren Molekulargewicht sich um den Faktor 5 oder mehr unterscheidet.

Ein wesentlicher Anteil des hydrophilen zweiten Polymers wird bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Hohlfasermembran aus der Membranstruktur ausgewaschen. Mit Blick auf die hydrophilen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Hohlfasermembranen und ihre Benetzbarkeit ist es im Falle der bevorzugten Verwendung eines hydrophoben ersten Polymers als synthetisches erstes Polymer jedoch erforderlich, dass ein bestimmter Anteil des hydrophilen zweiten Polymers in der Membran verbleibt. Im Falle der bevorzugten Verwendung eines hydrophoben ersten Polymers als synthetischem ersten Polymer weist die fertige Hohlfasermembran daher das hydrophile zweite Polymer bevorzugt in einer Konzentration im Bereich zwischen 1 bis 15 Gew.-% und besonders bevorzugt zwischen 3 und 10 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der fertigen Hohlfasermembran, auf. Das hy-



drophile zweite Polymer kann darüber hinaus in der fertigen Membran noch chemisch oder physikalisch modifiziert werden. So kann beispielsweise Polyvinylpyrrolidon nachträglich durch Vernetzung wasserunlöslich gemacht werden.

Das einzusetzende Lösemittelsystem ist auf das verwendete synthetische erste Polymer sowie gegebenenfalls auf das zweite hydrophile Polymer abzustimmen. Erfindungsgemäß umfasst das zur Herstellung der Spinnlösung eingesetzte Lösemittelsystem polare aprotische Lösemittel wie insbesondere Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, N-Methylpyrrolidon oder  $\epsilon$ -Caprolactam oder Mischungen dieser Lösemittel untereinander. Das Lösemittelsystem kann weitere Cosolventien enthalten, im Falle der Verwendung von  $\epsilon$ -Caprolactam haben sich Butyrolacton, Propylencarbonat oder Polyalkylenglykol bewährt. Darüber hinaus kann das Lösemittelsystem Nichtlöser für das Polymer wie z.B. Wasser, Glycerin, Polyethylenglykole oder Alkohole wie Ethanol oder Isopropanol enthalten.

Nach Entgasung und Filtrierung zur Entfernung von nicht gelösten Partikeln wird die homogene Spinnlösung durch den Ringspalt einer üblichen Hohlfadendüse zu einem Hohlfaden extrudiert. Durch die in der Hohlfadendüse coaxial zum Ringspalt angeordnete zentrale Düsenöffnung wird eine Innenfüllung extrudiert, die ein Koagulationsmedium für das hydrophobe erste Polymer ist und die gleichzeitig das Lumen des Hohlfadens stabilisiert.

Die Innenfüllung, d.h. das innere Koagulationsmedium besteht aus einem der zuvor genannten Lösemittel, vorzugsweise einem der auch im Lösemittelsystem der Spinnlösung eingesetzten Lösemittel, oder dem zur Herstellung der Spinnlösung eingesetzten Lösemittelsystem sowie notwendigerweise einem Nichtlöser. Dieser Nichtlöser soll die Koagulation des synthetischen ersten Polymers auslösen, das gegebenenfalls vorhandene hydrophile zweite Polymer jedoch vorzugsweise lösen. Sofern im Lösemittelsystem ein Nichtlöser enthalten ist, kann es sich bei dem in der Innenfüllung enthaltenen um denselben Nichtlöser handeln, wobei natürlich zur Erzielung einer ausreichenden Fällwirkung die Nichtlöserkonzentration in der

Innenfüllung gegenüber derjenigen des Lösemittelsystem erhöht ist. Für die Innenfüllung kann jedoch auch ein anderer Nichtlöser als für das Lösemittelsystem eingesetzt werden. Der eingesetzte Nichtlöser kann auch aus mehreren verschiedenen Nichtlöserkomponenten zusammengesetzt sein.

Erfindungsgemäß enthält die Innenfüllung einen Polyelektrolyten mit negativen Festladungen, wobei der Polyelektrolyt in der Innenfüllung in gelöster Form vorliegt. Unter einem Polyelektrolyten mit negativen Festladungen wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung ein Polymer verstanden, das funktionelle Gruppen mit negativen Ladungen enthält oder solche Gruppen in einem hinreichen basischen Medium ausbilden kann, wobei die funktionellen Gruppen kovalent an das Polymer gebunden sind. Dadurch sind zwangsläufig auch die negativen Ladungen kovalent, und damit fest an das Polymer gebunden.

Wichtig ist, dass der erfindungsgemäß verwendete Polyelektrolyt mit negativen Festladungen tatsächlich ein Polymer mit den vorstehend definierten Eigenschaften ist, also ein Molekül, in dem eine große Zahl, vorzugsweise mindestens einige hundert und besonders bevorzugt mindestens einige tausend Monomereinheiten kovalent verknüpft sind, wodurch ein Molekulargewicht resultiert, das vorzugsweise im Bereich  $> 7\,000$  Dalton und besonders bevorzugt im Bereich von  $> 70\,000$  Dalton liegt. Der Einsatz von niedermolekularen Elektrolyten mit negativen Festladungen in der Innenfüllung, wie z.B. von Zitronensäure, deren drei Säuregruppen drei negative Ionen bilden können, führt zu Membranen, die keine erhöhte Trennschärfe aufweisen. Ebenso ist es wichtig, dass der erfindungsgemäß eingesetzte Polyelektrolyt negative Festladungen besitzt. Setzt man der Innenfüllung Polyelektrolyte mit positiven Festladungen zu, wie z.B. ein Copolymer aus Vinylpyrrolidon und Methacrylamidopropyltrimethylammoniumchlorid, resultieren Membranen, die ebenfalls keine erhöhte Trennschärfe aufweisen.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist der Polyelektrolyt mit negativen Festladungen ausgewählt aus der Gruppe der Polyphosphorsäuren, Poly-

sulfonsäuren oder Polycarbonsäuren, und von letzteren insbesondere Homo- und Copolymere der Acrylsäure. Besonders wirksam hinsichtlich der Verbesserung des Trennverhaltens der Hohlfasermembranen haben sich teilvernetzte Acrylsäuren, Copolymere aus Methacrylsäure und Methylmethacrylat, Copolymere aus Acrylsäure und Vinylpyrrolidon und Copolymere aus Acrylsäure, Vinylpyrrolidon und Laurylmethacrylat erwiesen.

Eine besonders ausgeprägte Erhöhung der Trennschärfe wird beobachtet, wenn der Polyelektrolyt mit negativen Festladungen so ausgewählt wird, dass er in der als Fällungsmittel wirkenden Innenfüllung vollständig löslich ist, nicht aber in den einzelnen Komponenten der Innenfüllung. Ferner wird eine besonders ausgeprägte Erhöhung der Trennschärfe beobachtet, wenn der erfindungsgemäß eingesetzte Polyelektrolyt mit negativen Festladungen so ausgewählt wird, dass er in Kontakt mit der Spinnlösung ausfällt.

Vorzugsweise liegt der Polyelektrolyt mit negativen Festladungen in der Innenfüllung in einer Konzentration von 0,01 bis 5 Gew.-% vor, bezogen auf das Gewicht der Innenfüllung. Unterhalb einer Konzentration von 0,01 Gew.-% lässt sich die erfindungsgemäße scharfe Trenncharakteristik nicht mehr erreichen. Bei einer Konzentration des erfindungsgemäß eingesetzten Polyelektrolyten oberhalb von 5 Gew.-% ist hingegen die Löslichkeit des Additivs in der Innenfüllung und damit auch eine ausreichende Spinnstabilität nicht mehr gewährleistet. Darüber hinaus führen Konzentrationen oberhalb von 5 Gew.-% oftmals zu einer Reduzierung der Permeabilitäten der Membranen. Besonders bevorzugt beträgt die Konzentration des Polyelektrolyten mit negativen Festladungen 0,05 bis 1 Gew.-%.

Die Fällwirkung der Innenfüllung muss so ausgelegt sein, dass es an der Innenseite, d.h. an der dem Lumen zugewandten Seite der Hohlfasermembran, zur Ausbildung einer Trennschicht und einer daran in Richtung auf die Außenseite der Hohlfasermembran angrenzenden Stützschrift kommt. In Kombination mit der Zugabe des Polyelektrolyten mit negativen Festladungen zur Innenfüllung lassen

sich erstmals die erfindungsgemäßen Hohlfasermembranen herstellen, die auch nach einer Trocknung und ohne vorherige Behandlung mit einem die Poren in der Membranwand stabilisierenden Zusatz wie z.B. Glycerin die erfindungsgemäß geforderte scharfe Trenncharakteristik aufweisen. Es wird vermutet, dass der Polyelektrolyt mit negativen Festladungen Einfluss auf die Ausbildung der Trennschicht und insbesondere auf die Ausbildung der Poren in der Trennschicht in Richtung einer engeren Porengrößenverteilung sowie auch Einfluss auf die Oberflächenpolarität der Membran hat. Letzteres wirkt sich in Richtung einer veränderten Sekundärmembran beim Einsatz der erfindungsgemäßen Membranen aus. Es wird des Weiteren vermutet, dass die Änderungen in Bezug auf die Trennschicht auch Ursache für die höhere Sicherheit der erfindungsgemäßen Membranen gegen Pyrogendurchtritt sind.

Dabei ist der Polyelektrolyt mit negativen Festladungen in der Trennschicht physikalisch gebunden. Dies bedeutet, dass besagter Polyelektrolyt nicht chemisch in der Trennschicht der erfindungsgemäßen Membran gebunden ist. Die physikalische Bindung des Polyelektrolyten in der Trennschicht ist so stabil, dass weder das bei der nasschemischen Herstellung der Membran unvermeidliche Waschen, oder Extrahieren, noch das Sterilisieren oder der Einsatz der erfindungsgemäßen Membran zu einem nennenswerten Verlust der Membran an Polyelektrolyt oder gar zu einer Polyelektrolyt-freien Membran führt. Ohne sich auf die folgende Erklärung festlegen lassen zu wollen wird vermutet, dass Verhakungen und Verschlaufungen der Polymerketten des Polyelektrolyten mit den Polymerketten des membranbildenden Polymers, wie sie z.B. während des erfindungsgemäßen Verfahrens dadurch zustande kommen, dass der in Schritt b) gebildete lösemittelhaltige Hohlfaden an seiner Innenseite mit der polyelektrolythaltigen Innenfüllung in Kontakt gebracht wird, den Polyelektrolyten stabil in der Trennschicht der erfindungsgemäßen Membran verankern.

Über geeignete Nachweismethoden wie z.B. ESCA/XPS, IR-spektroskopischer Nachweise wie Fourier Transform Infrarotspektroskopie (FTIR-ATR) oder durch

Umsetzung der sauren Polyelektrolyte mit basischen Farbstoffen lässt sich feststellen, dass bei den mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens hergestellten Hohlfasermembranen der Polyelektrolyt mit negativen Festladungen in der Trennschicht enthalten ist. Der wesentliche Teil der Stützschrift ist hingegen im wesentlichen frei von dem Polyelektrolyten mit negativen Festladungen.

Abhängig von der gewünschten Struktur der an die Trennschicht angrenzenden Stützschrift bzw. im Bereich der äußeren Oberfläche der Hohlfasermembran durchläuft in einer bevorzugten Ausführungsform der Hohlfaden nach seinem Austritt aus der Hohlfadendüse zunächst noch einen Luftspalt, bevor er in ein äußeres Koagulationsbad eintaucht und durch dieses hindurchgeleitet wird. Dabei ist der Luftspalt besonders bevorzugt mit Wasserdampf klimatisiert und temperiert, um hierdurch definierte Bedingungen vor Beginn einer Koagulation an der Außenseite des Hohlfadens einzustellen, z.B. durch eine dosierte Aufnahme von Nichtlöser aus der klimatisierten Atmosphäre, wodurch eine verzögerte Vorkoagulation stattfindet. Die diffusiv induzierte Koagulation kann dann in dem äußeren Fällbad, das vorzugsweise temperiert und vorzugsweise ein wässriges Bad ist, vervollständigt und die Membranstruktur fixiert werden. Das äußere Koagulationsbad kann aber auch allein noch die Aufgabe haben, die Membranstruktur zu fixieren und bereits für eine Extraktion der Hohlfasermembran zu sorgen, wenn der Hohlfaden vor Eintauchen in das äußere Fällbad aufgrund der Fällwirkung der Innenflüssigkeit von innen nach außen durchgefällt ist. Anstelle der Verwendung eines die Koagulation an der Außenseite verlangsamenden klimatisierten Luftspalts kann auch direkt in ein äußeres Koagulationsbad extrudiert werden, das eine geringere Fällwirkung ausübt als die Innenfüllung.

Im Anschluss an die Koagulation und die Fixierung der Membranstruktur wird die so entstandene Hohlfasermembran extrahiert, um sie von Resten des Lösemittelsystems und weiterer löslicher organischer Substanzen zu befreien. Bei Verwendung eines hydrophilen zweiten Polymer wird bei der Extraktion in der Regel auch ein wesentlicher Anteil des hydrophilen zweiten Polymers entfernt. Im Falle der

Verwendung eines hydrophoben ersten Polymers verbleibt aber zur Gewährleistung einer genügenden Hydrophilie und Benetzbarkeit ein Anteil des hydrophilen zweiten Polymers in der erfindungsgemäßen Membran. Vorzugsweise beträgt die Konzentration an hydrophilem zweiten Polymer dann 1 bis 15 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der erfindungsgemäßen Membran und besonders bevorzugt 3 bis 10 Gew.-%.

Nach der Extraktion werden die Hohlfasermembranen getrocknet, gegebenenfalls texturiert, um die Austauschigenschaften der Hohlfasermembranen im späteren Bündel zu verbessern, und letztlich nach den üblichen Verfahren z. B. auf eine Spule gewickelt oder zu Bündeln mit geeigneter Fadenzahl und Länge verarbeitet. Vor der Herstellung der Bündel können zu den Hohlfasermembranen auch Beilegfäden z.B. in Form von Multifilamentgarnen gegeben werden, um so für eine Beabstandung der Hohlfasermembranen untereinander und für eine bessere Umströmbarkeit der einzelnen Hohlfasermembranen zu sorgen.

Es ist auch möglich, das in der erfindungsgemäßen Hohlfasermembran verbliebene hydrophile zweite Polymer z.B. durch Bestrahlung und/oder Anwendung von Hitze zu vernetzen, um es unlöslich zu machen und ein Auswaschen des hydrophilen Polymers in der späteren Anwendung zu vermeiden. Hierzu können die üblichen aus dem Stand der Technik bekannten Methoden angewendet werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Hohlfasermembranen erstreckt sich die Stützschrift von der Trennschicht ausgehend über im wesentlichen die gesamte Wand der Hohlfasermembran und weist eine schwammartige Struktur auf, die frei von Fingerporen ist. Solche Membranen besitzen gegenüber Membranen mit kavernenartigen, großen Poren, d.h. mit einer Struktur mit Fingerporen, eine höhere mechanische Festigkeit auf. Hierdurch können geringere Wandstärken und daraus resultierend ein größerer Bereich in Bezug auf die hydraulische Permeabilität der erfindungsgemäßen Membranen realisiert werden.

Vorzugsweise beträgt der Innendurchmesser der erfindungsgemäßen Membranen 100 bis 500  $\mu\text{m}$  und besonders bevorzugt 150 bis 300  $\mu\text{m}$ . Die Wandstärke liegt bevorzugt zwischen 10 und 60  $\mu\text{m}$  und besonders bevorzugt zwischen 25 und 45  $\mu\text{m}$ .

In einer weiteren bevorzugten Ausgestaltung der Erfindung schließt sich an die schwammartige Stützschrift an der der Trennschrift abgewandten Seite eine Schicht an, deren Poren eine im Vergleich zu den Poren in der Stützschrift geringere Porengröße aufweisen bzw. in der die Porengröße in Richtung auf die Außenseite abnimmt oder die Struktur der schwammartigen Stützschrift verdichtet sich im äußeren Bereich der Membranwand zur äußeren Oberfläche hin. Membranen mit derartigen Porenstrukturen werden in der EP 828 553 beschrieben, auf deren Offenbarungsgehalt, wie bereits ausgeführt wurde, ausdrücklich Bezug genommen wird.

Die Erfindung soll anhand der im folgenden beschriebenen Beispiele näher erläutert werden.

In den Beispielen wurden folgende Methoden zur Charakterisierung der erhaltenen Membranen angewandt:

#### Ultrafiltrationsrate in Albuminlösung, Siebkoeffizienten für Cytochrom C und Albumin

Die Ultrafiltrationsrate in Albuminlösung (BSA-Lösung), im folgenden  $\text{UFR}_{\text{Alb}}$  genannt, sowie die Siebkoeffizienten für Cytochrom C,  $\text{SK}_{\text{CC}}$ , und für Albumin,  $\text{SK}_{\text{Alb}}$ , werden in Anlehnung an die DIN 58 353 Teil 2 ermittelt.

Als Prüflösung wird eine phosphatgepufferte Kochsalzlösung (PBS) mit 50 g/l Rinderserumalbumin (BSA) und 100 mg/l Cytochrom C eingesetzt. Die Rezeptur der PBS-Lösung entstammt dem Deutschen Arzneimittelbuch (DAB 10, 1. Nachtrag 1992 VII.1.3 "Phosphat-Pufferlösung pH 7,4, natriumchloridhaltige R"). Die Messung erfolgt an Hohlfasermembranmodulen mit einer effektiven Membranfläche von ca. 250 cm<sup>2</sup> und einer effektiven Hohlfasermembranlänge von 180 mm. Die Messungen werden bei 37 °C durchgeführt. Über eine erste Pumpe an der Einlaufseite des Membranmoduls wird ein Volumenstrom  $Q_B$  durch die Hohlfasermembranen von 200 ml/(min·m<sup>2</sup>) und durch Regelung einer zweiten Pumpe an der Auslaufseite des Membranmoduls im Verhältnis zur ersten Pumpe an der Einlaufseite ein Filtratfluss  $Q_F$  über die Membranwand von 30 ml/(min·m<sup>2</sup>) eingestellt. Der sich als Folge des Filtratflusses  $Q_F$  einstellende Transmembrandruck TMP wird während der Messung erfasst.

Die  $UFR_{Alb}$  ergibt sich nach der folgenden Formel:

$$UFR_{Alb} = \frac{Q_F \cdot 60}{TMP \cdot 0,75} \text{ [ml/(h} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{mmHg)]},$$

mit

$Q_F$  = Filtratfluss, bezogen auf 1 m<sup>2</sup> effektive Membranfläche in [ml/(min·m<sup>2</sup>)]

TMP = Transmembrandruck in [hPa]

Die Bestimmung der Siebkoeffizienten SK erfolgt nach der Formel:

$$SK = \frac{2 \cdot C_F}{C_{ST} + C_R},$$



mit

$c_F$  = Konzentration des Albumins bzw. des Cytochrom C im Filtrat

$c_{ST}$  = Stammkonzentration des Albumins bzw. des Cytochrom C

$c_R$  = Konzentration des Albumins bzw. des Cytochrom C im Retentat.

Die Konzentration von BSA wird mit einer Methode von Boehringer Mannheim mittels eines Automatic Analyzers für klinische Chemie wie z.B. des Hitachi 704 Automatic Analyzers bestimmt. Als Testprinzip wird eine Bromcresolgrün-Methode verwendet. Auch Cytochrom C wird mittels des Hitachi 704 bestimmt. Zur Eliminierung der Störung der Extinktion für Cytochrom C bei der Wellenlänge  $\lambda = 415$  nm durch BSA muss zunächst eine Verdünnungsreihe von BSA in PBS von 0 bis ca. 80 g/l BSA vermessen werden und der Steigungsfaktor der Geraden aus der Extinktion bei  $\lambda = 415$  nm über der Konzentration BSA ermittelt werden. Der Korrekturfaktor ergibt sich aus dem Steigungsfaktor und der aktuellen Konzentration  $c_{ST}$  für BSA in der Probe.

### Vergleichsbeispiel 1

Aus 19,5 Gew.-% Polyethersulfon (Ultrason E 6020, Fa. BASF) und 13,65 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon (PVP K30, Fa. ISP) wurde in 31,75 Gew.-%  $\epsilon$ -Caprolactam, 31,75 Gew.-%  $\gamma$ -Butyrolacton und 3,35 Gew.-% Glycerin durch intensives Mischen bei einer Temperatur von ca. 100 °C eine homogene Spinnlösung hergestellt. Die erhaltene Lösung wird auf ca. 60 °C abgekühlt, entgast, filtriert und dem Ringspalt einer auf 67 °C temperierten Hohlfadendüse zugeführt. Zur Ausbildung von Lumen und innenliegender Trennschicht wurde durch die Düsennadel der Hohlfadendüse eine Innenfüllung aus  $\epsilon$ -Caprolactam/Glycerin/Wasser im Gewichtsverhältnis 61:4:35 gefördert. Der ausgeformte Hohlfa den wurde durch einen Klimakanal (Klima: ca. 55 °C; 80 % relative Luftfeuchte) geführt und mittels der Innenfüllung sowie durch Hindurchleiten durch ein ca. 75 °C warmes Wasser enthaltendes Bad ausgefällt bzw. fixiert. Die so erhaltene Hohlfasermembran wurde anschließend

mit ca. 90 °C warmem Wasser gewaschen und getrocknet. Es resultierte eine Hohlfasermembran mit einem Lumendurchmesser von ca. 0,2 mm und einer Wanddicke von ca. 0,03 mm. Die für diese Membran erhaltene Ultrafiltrationsrate in Albuminlösung,  $UFR_{Alb}$ , ist zusammen mit dem Siebkoeffizienten für Cytochrom C,  $SK_{CC}$ , und dem Siebkoeffizienten für Albumin,  $SK_{Alb}$ , in der Tabelle 1 aufgeführt.

**Beispiel 1a**

Es wurde eine Hohlfasermembran wie in Vergleichsbeispiel 1 hergestellt, jedoch mit dem Unterschied, dass in der Innenfüllung, bezogen auf ihr Gewicht, zusätzlich 0,25 Gew.-% des Polyelektrolyten Acrylidone ACP 1005 (Fa. ISP) gelöst waren. Acrylidone ACP 1005 ist ein Copolymer aus 75 % Acrylsäure und 25 % Vinylpyrrolidon. Zur Herstellung der Innenfüllung wurde zuerst das Gemisch aus  $\epsilon$ -Caprolactam und Wasser vorgelegt, in diesem Gemisch das Acrylidone ACP 1005 gelöst und schließlich Glycerin zugegeben. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 aufgeführt.

**Beispiel 1b**

Es wurde eine Hohlfasermembran wie in Vergleichsbeispiel 1 hergestellt, jedoch mit dem Unterschied, dass in der Innenfüllung, bezogen auf ihr Gewicht, zusätzlich 0,25 Gew.-% des Polyelektrolyten Rohagit S hv (Fa. Degussa/Röhm) gelöst waren. Rohagit S hv ist ein Copolymer aus Methacrylsäure und Methylmethacrylat. Zur Herstellung der Innenfüllung wurde zuerst das Gemisch aus  $\epsilon$ -Caprolactam/Wasser vorgelegt, in diesem Gemisch das Rohagit S hv gelöst und schließlich Glycerin zugegeben.

In Tabelle 1 sind  $UFR_{Alb}$ ,  $SK_{CC}$  und  $SK_{Alb}$  zusammengefasst:

Tabelle 1

Membran aus	Polyelektrolyt in der Innenfüllung	$UFR_{Alb}$ ml/(h·m <sup>2</sup> ·mmHg)	$SK_{Alb}$	$SK_{CC}$
Vergleichs- beispiel 1	-	37,9	0,009	0,730
Beispiel 1a	0,25 Gew.-% ACP 1005	35,1	0,001	0,950
Beispiel 1b	0,25 Gew.-% Rohagit S hv	38,7	0,001	0,952

Wie Tabelle 1 zeigt, entstehen durch den Zusatz der Polyelektrolyte zur Innenfüllung Hohlfasermembranen mit beträchtlich erhöhter Selektivität für die Trennung von Albumin und Cytochrom C bei in etwa gleicher Ultrafiltrationsrate.

### Vergleichsbeispiel 2

Es wurde eine homogene Spinnlösung aus 19,0 Gew.-% Polyethersulfon (Ultrason E 6020, Fa. BASF), 13,68 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon (PVP K30, Fa. ISP), 31,98 Gew.-%  $\epsilon$ -Caprolactam, 31,98 Gew.-%  $\gamma$ -Butyrolacton und 3,36 Gew.-% Glycerin durch intensives Mischen bei einer Temperatur von ca. 100 °C hergestellt. Aus der resultierenden Lösung wurde nach der in Vergleichsbeispiel 1 beschriebenen Vorgehensweise eine Hohlfasermembran mit einem Lumendurchmesser von ca. 0,2 mm und einer Wanddicke von ca. 0,035 mm hergestellt. Die Düsentemperatur betrug 62 °C. Zur Ausbildung von Lumen und Trennschicht wurde durch die Düsenadel der Hohlfadendüse eine Innenfüllung gefördert, die aus  $\epsilon$ -Caprolactam/Wasser im Gewichtsverhältnis 55:45 bestand. Die für diese Membran erhaltenen Ergebnisse sind in der Tabelle 2 aufgeführt.

### Beispiel 2

Es wurde eine Hohlfasermembran wie in Vergleichsbeispiel 2 hergestellt, jedoch mit dem Unterschied, dass in der Innenfüllung bezogen auf ihr Gewicht zusätzlich 0,5 Gew.-% des Polyelektrolyten Acrylidone ACP 1005 (Fa. ISP) gelöst waren. Zur

Herstellung der Innenfüllung wurde zuerst das Gemisch aus  $\epsilon$ -Caprolactam/Wasser vorgelegt und in diesem Gemisch das Acrylidone ACP 1005 gelöst.

In Tabelle 2 sind  $UFR_{Alb}$ ,  $SK_{CC}$  und  $SK_{Alb}$  der erhaltenen Hohlfasermembran zusammengefasst.

Tabelle 2

Membran aus	Polyelektrolyt in der Innenfüllung	$UFR_{Alb}$ ml/(h·m <sup>2</sup> ·mmHg)	$SK_{Alb}$	$SK_{CC}$
Vergleichsbeispiel 2	-	35,2	0,008	0,594
Beispiel 2	0,5 Gew.-% ACP 1005	41,6	0,000	0,944

Wie Tabelle 2 zeigt, entsteht durch den Zusatz des Polyelektrolyten zur Innenfüllung eine Hohlfasermembran, die eine beträchtlich erhöhte Selektivität für die Trennung von Albumin und Cytochrom C aufweist.

### Vergleichsbeispiel 3

Zur Herstellung einer Spinnlösung wurden 19,0 Gew.-% Polyethersulfon (Ultrason E 6020, Fa. BASF) und 13,3 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon (PVP K30, Fa. ISP) mit 63,64 Gew.-% Dimethylacetamid (DMAC) und 4,06 Gew.-% Wasser bei einer Temperatur von ca. 70 °C intensiv gemischt. Die resultierende homogene Lösung wurde auf ca. 50°C abgekühlt, entgast, filtriert und dem Ringspalt einer Hohlfadendüse zugeführt, die auf 40 °C temperiert war. Zur Ausbildung von Lumen und innenliegender Trennschicht wurde durch die Düsennadel der Hohlfadendüse eine Innenfüllung gefördert, die aus 62 Gewichtsteilen DMAC und 38 Gewichtsteilen Wasser bestand. Der ausgeformte Hohlfaden wurde durch einen Klimakanal (Klima: 50°C; 90 % relative Luftfeuchte) geführt und anschließend in einem auf ca. 50 °C temperierten, Wasser enthaltenden Fällbad ausgefällt. Die so erhaltene Hohlfasermembran wurde anschließend mit ca. 90°C warmem Wasser gewaschen.

und bei ca. 90°C getrocknet. Es resultierte eine Hohlfasermembran mit einem Lumen­durchmesser von 0,2 mm und einer Wanddicke von 0,035 mm. Die Eigenschaften der so erhaltenen Membran sind in der Tabelle 3 aufgeführt.

### Beispiel 3

Es wurde eine Hohlfasermembran wie in Vergleichsbeispiel 3 hergestellt, jedoch mit dem Unterschied, dass in der Innenfüllung, bezogen auf ihr Gewicht, zusätzlich 0,5 Gew.-% des Polyelektrolyten Acrylidone ACP 1005 (Fa. ISP) gelöst waren. Zur Herstellung der Innenfüllung wurde zuerst das Acrylidone ACP 1005 im Löse­mittel verteilt, anschließend das Wasser hinzugegeben und bei ca. 70°C eine ho­mogene Lösung hergestellt. Die Lösung wurde schließlich auf 30°C abgekühlt. In Tabelle 3 sind  $UFR_{Alb}$ ,  $SK_{CC}$  und  $SK_{Alb}$  der Hohlfasermembran aus diesem Bei­spiel zusammengefasst.

Tabelle 3

Membran aus	Polyelektrolyt in der Innenfüllung	$UFR_{Alb}$ ml/(h·m <sup>2</sup> ·mmHg)	$SK_{Alb}$	$SK_{CC}$
Vergleichs- beispiel 3	-	48,0	0,005	0,604
Beispiel 3	0,5 Gew.-% ACP 1005	48,9	0,001	0,946

### Vergleichsbeispiel 4

Aus den Komponenten 19,0 Gew.-% Polyethersulfon (Ultrason E 6020, Fa. BASF), 13,3 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon (PVP K30, Fa. ISP), 62,96 Gew.-% N-Methylpyrrolidon (NMP) und 4,74 Gew.-% Wasser wurde durch intensives Mi­schen bei einer Temperatur von ca. 70 °C eine homogene Spinnlösung herge­stellt. Die Lösung wurde auf ca. 60°C abgekühlt, entgast, filtriert und dem Rings­palt einer auf 60 °C temperierten Hohlfadendüse zugeführt. Zur Ausbildung von

Lumen und Trennschicht wurde durch die Düsennadel der Hohlfadendüse eine Innenfüllung gefördert, die aus 50 Gewichtsteilen NMP und 50 Gewichtsteilen Wasser bestand. Die ausgeformte Hohlfasermembran wurde durch einen Klimakanal (Klima: 50 °C; 90 % relative Luftfeuchte) geführt, in auf ca. 70 °C temperiertem Wasser ausgefällt und fixiert sowie anschließend gewaschen und getrocknet. Es resultierte eine Hohlfasermembran mit einem Lumendurchmesser von 0,2 mm und einer Wanddicke von 0,035 mm.

#### Beispiel 4

Es wurde eine Hohlfasermembran wie in Vergleichsbeispiel 4 hergestellt, jedoch mit dem Unterschied, dass in der Innenfüllung, bezogen auf ihr Gewicht, zusätzlich 0,5 Gew.-% des Polyelektrolyten Acrylidone ACP 1005 (Fa. ISP) gelöst waren. Zur Herstellung der Innenfüllung wurde zuerst das Acrylidone ACP 1005 im NMP verteilt, anschließend das Wasser hinzugegeben und bei ca. 70°C eine homogene Lösung hergestellt. Die Lösung wurde schließlich auf 30°C abgekühlt.

In Tabelle 4 sind  $UFR_{Alb}$ ,  $SK_{CC}$  und  $SK_{Alb}$  der Hohlfasermembranen aus Vergleichsbeispiel 4 und aus Beispiel 4 zusammengefasst.

Tabelle 4

Membran aus	Polyelektrolyt in der Innenfüllung	$UFR_{Alb}$ ml/(h·m <sup>2</sup> ·mmHg)	$SK_{Alb}$	$SK_{CC}$
Vergleichsbeispiel 4	-	42,4	0,006	0,560
Beispiel 4	0,5 Gew.-% ACP 1005	42,7	0,002	0,932

#### Vergleichsbeispiel 5

Aus 19,0 Gew.-% Polyethersulfon (Ultrason E 6020, Fa. BASF), 4,75 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon (PVP K90, Fa. ISP), 68,62 Gew.-% Dimethylacetamid (DMAC)

und 7,63 Gew.-% Glycerin wurde bei einer Temperatur von ca. 70 °C eine homogene Spinnlösung hergestellt. Die Lösung wurde auf ca. 50°C abgekühlt, entgast, filtriert und dem Ringspalt einer Hohlfadendüse zugeführt, die auf 45°C temperiert ist. Zur Ausbildung von Lumen und innenliegender Trennschicht wurde eine Innenfüllung verwendet, die aus 47,5 Gewichtsteilen DMAC, 47,5 Gewichtsteilen Wasser und 5 Gewichtsteilen Glycerin bestand. Der ausgeformte Hohlfa-den wurde durch einen Klimakanal (Klima: 50°C; 90 % relative Luftfeuchte) geführt und in einem auf 70 °C temperierten Wasserfällbad ausgefällt und fixiert. Die so erhaltene Hohlfasermembran wurde anschließend mit ca. 90°C warmem Wasser gewaschen und bei ca. 90°C getrocknet. Es resultierte eine Hohlfasermembran mit einem Lumen-durchmesser von 0,2 mm und einer Wanddicke von 0,035 mm.

### Beispiel 5

Es wurde eine Polyethersulfon-Hohlfasermembran wie in Vergleichsbeispiel 5 hergestellt, jedoch mit dem Unterschied, dass in der Innenfüllung, bezogen auf ihr Gewicht, zusätzlich 0,5 Gew.-% des Polyelektrolyten Acrylidone ACP 1005 (Fa. ISP) gelöst waren. Zur Herstellung der Innenfüllung wurde zuerst das Acrylidone ACP 1005 im Dimethylacetamid verteilt, anschließend das Wasser hinzugegeben und bei ca. 70°C eine homogene Lösung hergestellt. Die Lösung wurde schließlich auf 30°C abgekühlt.

In Tabelle 5 sind  $UFR_{Alb}$ ,  $SK_{CC}$  und  $SK_{Alb}$  der Hohlfasermembranen aus Vergleichsbeispiel 5 und aus Beispiel 5 zusammengefasst.

Tabelle 5

Membran aus	Polyelektrolyt in der Innenfüllung	$UFR_{Alb}$ ml/(h·m <sup>2</sup> ·mmHg)	$SK_{Alb}$	$SK_{CC}$
Vergleichs- beispiel 5	-	36,3	0,003	0,670
Beispiel 5	0,5 Gew.-% ACP 1005	35,7	0,002	0,860

Wie Tabelle 5 zu entnehmen ist, wird bei Zusatz des Polyelektrolyten ACP zur Innenfüllung eine Polyethersulfon-Hohlfasermembran mit deutlich schärferer Trenncharakteristik erhalten.

### **Vergleichsbeispiel 6**

Aus 19,0 Gew.-% Polysulfon (Ultrason S 6010, Fa. BASF), 13,3 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon (PVP K30, Fa. ISP), 65,87 Gew.-% N-Methylpyrrolidon (NMP) und 1,83 Gew.-% Wasser wurde eine homogene Spinnlösung hergestellt. Hierzu wurde das Polysulfon zunächst im überwiegenden Teil des NMP bei einer Temperatur von 70°C zunächst eingerührt und anschließend bei 90°C homogen gelöst. Danach wurde das PVP K30 unter Rühren zugegeben und ebenfalls gelöst. Die so erhaltene Lösung wurde auf 50°C abgekühlt und anschließend das Wasser sowie die restliche Menge NMP zugegeben. Die resultierende Lösung wurde entgast, filtriert und dem Ringspalt einer Hohlfadendüse zugeführt, die auf 40 °C temperiert war. Durch die Düsennadel der Hohlfadendüse wurde eine Innenfüllung gefördert, die aus 60 Gewichtsteilen NMP und 40 Gewichtsteilen Wasser bestand. Der ausgeformte Hohlfaden wurde durch einen Klimakanal (Klima: 50 °C; 90 % relative Luftfeuchte) geführt und Fällbad mit auf 70 °C temperiertem Wasser ausgefällt und fixiert sowie anschließend gewaschen und getrocknet. Es resultierte eine Hohlfasermembran mit einem Lumendurchmesser von 0,2 mm und einer Wanddicke von 0,035 mm.

### **Beispiel 6**

Es wurde eine Polysulfon-Hohlfasermembran wie in Vergleichsbeispiel 6 hergestellt, jedoch mit dem Unterschied, dass in der Innenfüllung, bezogen auf ihr Gewicht, zusätzlich 0,5 Gew.-% des Polyelektrolyten Acrylidone ACP 1005 (Fa. ISP) gelöst waren. Zur Herstellung der Innenfüllung wird zuerst das Acrylidone ACP 1005 im NMP verteilt, anschließend das Wasser hinzugegeben und bei ca. 70°C



eine homogene Lösung hergestellt. Die Lösung wurde schließlich auf 30°C abgekühlt.

In Tabelle 6 sind  $UFR_{Alb}$ ,  $SK_{CC}$  und  $SK_{Alb}$  der Hohlfasermembranen aus Vergleichsbeispiel 6 und aus Beispiel 6 zusammengefasst.

Tabelle 6

Membran aus	Polyelektrolyt in der Innenfüllung	$UFR_{Alb}$ ml/(h·m <sup>2</sup> ·mmHg)	$SK_{Alb}$	$SK_{CC}$
Vergleichsbeispiel 6	-	21,0	0,003	0,490
Beispiel 6	0,5 Gew.-% ACP 1005	25,0	0,001	0,811

### Vergleichsbeispiel 7

Aus 19,0 Gew.-% Polyetherimid (Ultem 1010/1000, Fa. GE), 13,3 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon (PVP K30, Fa. ISP) und 67,7 Gew.-% N-Methylpyrrolidon (NMP) wurde eine homogene Spinnlösung hergestellt. Hierzu wurde das Polyetherimid zunächst im NMP bei einer Temperatur von 70°C eingerührt und anschließend bei 90°C homogen gelöst. Danach wurde das PVP K30 unter Rühren zugegeben und ebenfalls gelöst. Die so erhaltene Lösung wurde auf 50°C abgekühlt, entgast, filtriert und dann dem Ringspalt einer Hohlfadendüse zugeführt, die auf 40 °C temperiert war. Zur Ausbildung von Lumen und Trennschicht wurde durch die Düsenadel der Hohlfadendüse eine Innenfüllung aus 75 Gewichtsteilen NMP und 25 Gewichtsteilen Wasser gefördert. Der ausgeformte Hohlfa den wurde durch einen Klimakanal (Klima: 50 °C; 90 % relative Luftfeuchte) geführt und in einem auf 70 °C temperierten Wasserbad ausgefällt und fixiert. Nach Waschen und Trocknen resultierte eine Hohlfasermembran mit einem Lumendurchmesser von 0,2 mm und einer Wanddicke von 0,035 mm.

**Beispiel 7**

Es wurde eine Polyetherimid-Hohlfasermembran wie in Vergleichsbeispiel 7 hergestellt, jedoch mit dem Unterschied, dass in der Innenfüllung, bezogen auf ihr Gewicht, zusätzlich 0,5 Gew.-% des Polyelektrolyten Acrylidone ACP 1005 (Fa. ISP) gelöst waren. Zur Herstellung der Innenfüllung wurde zuerst das Acrylidone ACP 1005 im NMP verteilt, anschließend das Wasser hinzugegeben und bei ca. 70°C eine homogene Lösung hergestellt. Die Lösung wurde schließlich auf 30°C abgekühlt.

In Tabelle 7 sind  $UFR_{Alb}$ ,  $SK_{CC}$  und  $SK_{Alb}$  der Hohlfasermembranen aus Vergleichsbeispiel 7 und aus Beispiel 7 zusammengefasst.

Tabelle 7

Membran aus	Polyelektrolyt in der Innenfüllung	$UFR_{Alb}$ ml/(h·m <sup>2</sup> ·mmHg)	$SK_{Alb}$	$SK_{CC}$
Vergleichsbeispiel 7	-	36,0	0,003	0,690
Beispiel 7	0,5 Gew.-% ACP 1005	30,5	0,001	0,840

**Vergleichsbeispiel 8**

Es wurde eine homogene Spinnlösung aus 19,0 Gew.-% Polyphenylensulfon (Radel R 5000 NT, Fa. Solvay), 13,3 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon (PVP K30, Fa. ISP), 64,32 Gew.-% N-Methylpyrrolidon (NMP) und 3,38 Gew.-% Wasser hergestellt. Hierzu wurde das Polyphenylensulfon zunächst im überwiegenden Teil des NMP bei einer Temperatur von 70°C eingerührt und anschließend bei einer Temperatur von 90°C homogen gelöst. Danach wurde das PVP K30 unter Rühren zugegeben und ebenfalls gelöst. Die resultierende Lösung wurde auf 50°C abgekühlt und anschließend das Wasser sowie die restliche Menge NMP zugegeben. Die so

erhaltene homogene Lösung wurde entgast, filtriert und dem Ringspalt einer Hohlfadendüse zugeführt, die auf 45 °C temperiert war. Durch die Düsennadel der Hohlfadendüse wurde eine Innenfüllung gefördert, die aus 63 Gewichtsteilen NMP und 37 Gewichtsteilen Wasser bestand. Der ausgeformte Hohlfaden wurde durch einen Klimakanal (Klima: 50 °C; 90 % relative Luftfeuchte) geführt und in einem auf 70 °C temperierten Fällbad mit Wasser ausgefällt. Nach Waschen mit 90°C warmem Wasser und Trocknen resultierte eine Hohlfasermembran mit einem Lumen­durchmesser von 0,2 mm und einer Wanddicke von 0,035 mm. Die Eigenschaften der so erhaltenen Hohlfasermembran sind in der Tabelle 8 zusammen­gestellt.

### Beispiel 8

Es wurde eine Polyphenylensulfon -Hohlfasermembran wie in Vergleichsbeispiel 8 hergestellt, jedoch mit dem Unterschied, dass in der Innenfüllung, bezogen auf ihr Gewicht, zusätzlich 0,5 Gew.-% des Polyelektrolyten Acrylidone ACP 1005 (Fa. ISP) gelöst waren. Zur Herstellung der Innenfüllung wurde zuerst das Acrylidone ACP 1005 im NMP verteilt, anschließend das Wasser hinzugegeben und bei ca. 70°C eine homogene Lösung hergestellt. Die Lösung wurde schließlich auf 30°C abgekühlt.

In Tabelle 8 sind  $UFR_{Alb}$ ,  $SK_{CC}$  und  $SK_{Alb}$  dieser Hohlfasermembranen zusammen­gefasst.

Tabelle 8

Membran aus	Polyelektrolyt in der Innenfüllung	$UFR_{Alb}$ ml/(h·m <sup>2</sup> ·mmHg)	$SK_{Alb}$	$SK_{CC}$
Vergleichs- beispiel 8	-	30,7	0,001	0,470
Beispiel 8	0,5 Gew.-% ACP 1005	33,3	0,000	0,840

**Vergleichsbeispiel 9**

In einem Rührbehälter wurde bei einer Temperatur von ca. 70°C aus 19,0 Gew.-% Polyethersulfon (Ultrason E 6020, Fa. BASF), 13,3 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon (PVP K30, Fa. ISP), 62,96 Gew.-% N-Methylpyrrolidon (NMP) und 4,74 Gew.-% Wasser eine homogene Spinnlösung hergestellt. Die Spinnlösung wurde anschließend auf ca. 55°C abgekühlt, entgast, filtriert und dem Ringspalt einer Hohlfadendüse zugeführt, die auf 45 °C temperiert war. Zur Ausbildung von Lumen und Trennschicht wurde durch die Düsennadel der Hohlfadendüse eine Innenfüllung aus 54 Gewichtsteilen NMP und 46 Gewichtsteilen Wasser gefördert. Der ausgeformte Hohlfa den wurde durch einen Klimakanal (Klima: 50°C; 90 % relative Luftfeuchte) geführt und in einem auf ca. 70 °C temperierten Fällbad mit Wasser ausgefällt. Nach Waschen mit ca. 85 °C warmem Wasser und Trocknen mit Heißluft resultiert eine Hohlfasermembran mit einem Lumendurchmesser von 0,2 mm und einer Wanddicke von 0,035 mm.

**Beispiele 9 a - e**

Es wurde die Abhängigkeit der Membrancharakteristik von der Konzentration des in der Innenfüllung enthaltenen Polyelektrolyten untersucht. Hierzu wurden Hohlfasermembranen wie in Vergleichsbeispiel 9 hergestellt, jedoch mit dem Unterschied, dass in der Innenfüllung, bezogen auf ihr Gewicht, zusätzlich 0,01 bis 0,25 Gew.-% des Polyelektrolyten Rohagit S hv (Fa. Degussa/Röhm) gelöst waren. Zur Herstellung der Innenfüllung wurde jeweils zuerst das Rohagit S hv im NMP verteilt, nach Zugabe von Wasser bei ca. 70°C gelöst und anschließend auf 30°C abgekühlt.

In Tabelle 9 sind  $UFR_{Aib}$ ,  $SK_{CC}$  und  $SK_{Aib}$  der Hohlfasermembranen aus Vergleichsbeispiel 9 und aus den Beispielen 9 a - e zusammengefasst.

Tabelle 9

Membran aus	Polyelektrolyt in der Innenfüllung	$UFR_{Alb}$ ml/(h·m <sup>2</sup> ·mmHg)	$SK_{Alb}$	$SK_{CC}$
Vergleichs- beispiel 9	-	31,5	0,003	0,640
Beispiel 9a	0,01 Gew.-% Rohagit S hv	32,9	0,002	0,820
Beispiel 9b	0,025 Gew.-% Rohagit S hv	32,7	0,001	0,935
Beispiel 9c	0,05 Gew.-% Rohagit S hv	31,1	0,001	0,960
Beispiel 9d	0,10 Gew.-% Rohagit S hv	33,1	0,001	0,970
Beispiel 9e	0,25 Gew.-% Rohagit S hv	32,9	0,001	0,970

Es zeigt sich, dass im vorliegenden Beispiel oberhalb einer Konzentration von ca. 0,10 Gew.-% Rohagit S hv in der Innenfüllung keine weitere Verbesserung der Membrancharakteristik erzielt wird.

### Vergleichsbeispiel 10a

Zur Herstellung einer Spinnlösung wurden in einem Rührbehälter 19,0 Gew.-% Polyethersulfon (Ultrason E 6020, Fa. BASF), 13,3 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon (PVP K30, Fa. ISP), 62,96 Gew.-% N-Methylpyrrolidon (NMP) und 4,74 Gew.-% Wasser bei einer Temperatur von ca. 70°C intensiv gerührt. Die resultierende homogene Lösung wurde auf ca. 50°C abgekühlt, entgast, filtriert und dem Ringspalt einer auf 45 °C temperierten Hohlfadendüse zugeführt. Durch die Düsennadel der Hohlfadendüse wurde eine Innenfüllung aus 54 Gewichtsteilen NMP und 46 Gewichtsteilen Wasser gefördert. Der ausgeformte Hohlfa den wurde durch einen Klimakanal (Klima: 50°C; 90 % relative Luftfeuchte) geführt und in einem auf ca. 63°C temperierten, Wasser enthaltenden Fällbad ausgefällt und fixiert. Nach Waschen mit 85°C warmem Wasser und Trocknen mit Heißluft resultierte eine Hohlfasermembran mit einem Lumendurchmesser von 0,2 mm und einer Wanddicke

von 0,03 mm. Die Eigenschaften der so erhaltenen Hohlfasermembran sind in der Tabelle 10 aufgeführt.

### Beispiele 10a-d, Vergleichsbeispiel 10b

Zu Untersuchung des Einflusses der Polyelektrolytkonzentration wurden Hohlfasermembranen wie in Vergleichsbeispiel 10a hergestellt, jedoch mit dem Unterschied, dass in der Innenfüllung, bezogen auf ihr Gewicht zusätzlich 0,01 bis 0,25 Gew.-% des Polyelektrolyten Rohagit S ENV (Fa. Degussa/Röhm) gelöst waren. Rohagit S ENV ist ein Copolymer aus Methacrylsäure und Methylmethacrylat. Zur Herstellung der Innenfüllung wurde jeweils zuerst das Rohagit S ENV im NMP verteilt, nach Zugabe von Wasser bei ca. 70 °C gelöst und anschließend auf 30°C abgekühlt.

In Tabelle 10 sind  $UFR_{Alb}$ ,  $SK_{CC}$  und  $SK_{Alb}$  der Hohlfasermembranen gemäß der Vergleichsbeispiele 10a und 10b und aus den Beispielen 10 a - d zusammengefasst.

Tabelle 10

Membran aus	Polyelektrolyt in der Innenfüllung	$UFR_{Alb}$ ml/(h·m <sup>2</sup> ·mmHg)	$SK_{Alb}$	$SK_{CC}$
Vergleichsbeispiel 10a	-	28,9	0,002	0,640
Vergleichsbeispiel 10b	0,010 Gew.-% Rohagit S ENV	26,5	0,002	0,690
Beispiel 10a	0,025 Gew.-% Rohagit S ENV	28,3	0,001	0,800
Beispiel 10b	0,05 Gew.-% Rohagit S ENV	28,3	0,001	0,875
Beispiel 10c	0,10 Gew.-% Rohagit S ENV	27,0	0,000	0,880
Beispiel 10d	0,25 Gew.-% Rohagit S ENV	27,3	0,001	0,890

**Vergleichsbeispiel 11a**

Zur Herstellung einer homogenen Spinnlösung wurden 19,0 Gew.-% Polyethersulfon (Ultrason E 6020, Fa. BASF), 13,3 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon (PVP K30, Fa. ISP), 62,96 Gew.-% N-Methylpyrrolidon (NMP) und 4,74 Gew.-% Wasser in einem Rührbehälter bei einer Temperatur von ca. 70°C intensiv gerührt. Die resultierende Lösung wurde auf ca. 50°C abgekühlt, entgast, filtriert und dem Ringspalt einer Hohlfadendüse zugeführt, die auf 45°C temperiert war. Zur Ausbildung von Lumen und innenliegender Trennschicht wurde durch die Düsennadel der Hohlfadendüse eine Innenfüllung gefördert, die aus 54 Gewichtsteilen NMP und 46 Gewichtsteilen Wasser bestand. Die ausgeformte Hohlfasermembran wurde durch einen Klimakanal (Klima: 50°C; 90 % relative Luftfeuchte) geführt und in einem auf ca. 67°C temperierten Wasser enthaltenden Fällbad ausgefällt und fixiert. Nach Waschen mit 85°C warmem Wasser und Trocknen mit Heißluft resultierte eine Hohlfasermembran mit einem Lumendurchmesser von 0,2 mm und einer Wanddicke von 0,035 mm.

**Beispiele 11a-d, Vergleichsbeispiel 11b**

Es wurden verschiedene Hohlfasermembranen wie in Vergleichsbeispiel 11a hergestellt, jedoch mit dem Unterschied, dass in der Innenfüllung, bezogen auf ihr Gewicht, zusätzlich der Polyelektrolyt Acrylidone ACP 1005 (Fa. ISP) in Konzentrationen von 0,01 bis 0,25 Gew.-% gelöst war. Zur Herstellung der Innenfüllung wurde jeweils zuerst das Acrylidone ACP 1005 im NMP verteilt, anschließend das Wasser hinzugegeben und bei ca. 70°C eine homogene Lösung hergestellt. Die Lösung wurde schließlich auf 30°C abgekühlt.

In Tabelle 11 sind  $UFR_{Aib}$ ,  $SK_{CC}$  und  $SK_{Aib}$  der Hohlfasermembranen aus den Vergleichsbeispielen 11a und b und aus den Beispielen 11a-d zusammengefasst.

Tabelle 11

Membran aus	Polyelektrolyt in der Innenfüllung	$UFR_{Alb}$ ml/(h·m <sup>2</sup> ·mmHg)	$SK_{Alb}$	$SK_{CC}$
Vergleichs- beispiel 11a	-	36,1	0,002	0,632
Vergleichs- beispiel 11b	0,01 Gew.-% ACP 1005	42,5	0,004	0,784
Beispiel 11a	0,025 Gew.-% ACP 1005	40,1	0,005	0,830
Beispiel 11b	0,05 Gew.-% ACP 1005	39,6	0,003	0,889
Beispiel 11c	0,10 Gew.-% ACP 1005	38,8	0,001	0,912
Beispiel 11d	0,25 Gew.-% ACP 1005	33,6	0,000	0,968

### Vergleichsbeispiele 12a-f

In einem Rührbehälter wurde aus 19,0 Gew.-% Polyethersulfon (Ultrason E 6020, Fa. BASF), 13,3 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon (PVP K30, Fa. ISP), 62,96 Gew.-% N-Methylpyrrolidon (NMP) und 4,74 Gew.-% Wasser unter intensivem Rühren bei einer Temperatur von ca. 70°C eine homogene Spinnlösung hergestellt. Die Lösung wurde auf ca. 50°C abgekühlt, filtriert, entgast und dem Ringspalt einer auf 45°C temperierten Hohlfadendüse zugeführt. Zur Ausbildung von Lumen und innenliegender Trennschicht wird durch die Düsennadel der Hohlfadendüse eine aus NMP und Wasser bestehende Innenfüllung gefördert. Es wurden sechs verschiedene Membranen hergestellt, wobei die Zusammensetzung der Innenfüllung hinsichtlich der Gewichtsanteile NMP:Wasser stufenweise im Bereich von 48:52 bis 58:42 variiert wurde. Die jeweilige ausgeformte Hohlfasermembran wurde durch einen Klimakanal (Klima: 50°C; 90 % relative Luftfeuchte) geführt und in einem auf ca. 70 °C temperierten Wasserbad ausgefällt. Nach Waschen mit 80 °C warmem Wasser und Trocknen mit Heißluft resultieren Hohlfasermembranen mit einem Lumendurchmesser von 0,2 mm und einer Wanddicke von 0,035 mm.



**Beispiele 12a-f**

Es wurden Hohlfasermembranen wie in den Vergleichsbeispielen 12a-f hergestellt, jedoch mit dem Unterschied, dass in der Innenfüllung, bezogen auf ihr Gewicht zusätzlich jeweils 0,1 Gew.-% des Polyelektrolyten Rohagit S hv (Fa. Degussa/Röhm) gelöst waren. Zur Herstellung der Innenfüllung wurde jeweils zuerst das Rohagit S hv im NMP verteilt, nach Zugabe von Wasser bei ca. 70 °C gelöst und anschließend auf 30°C abgekühlt.

In Tabelle 12 sind  $UFR_{Alb}$ ,  $SK_{CC}$  und  $SK_{Alb}$  der Hohlfasermembranen aus den Vergleichsbeispielen 12a-f und aus den Beispielen 12a-f zusammengefasst.

Tabelle 12

Membran aus	NMP:Wasser	$UFR_{Alb}$ ml/(h·m <sup>2</sup> ·mmHg)	$SK_{Alb}$	$SK_{CC}$
Vergleichsbeispiel 12a	48:52	26,3	0,001	0,550
Vergleichsbeispiel 12b	50:50	33,7	0,003	0,660
Vergleichsbeispiel 12c	52:48	36,5	0,009	0,740
Vergleichsbeispiel 12d	54:46	42,4	0,027	0,780
Vergleichsbeispiel 12e	56:44	45,9	0,047	0,810
Vergleichsbeispiel 12f	58:42	57,8	0,075	0,860
Beispiel 12a	48:52	24,0	0,001	0,960
Beispiel 12b	50:50	30,0	0,000	0,920
Beispiel 12c	52:48	33,1	0,001	0,980
Beispiel 12d	54:46	42,5	0,002	0,980
Beispiel 12e	56:44	47,5	0,001	0,970
Beispiel 12f	58:42	52,4	0,000	0,950

Tabelle 12 zeigt, dass Membranen bei gleichem NMP:Wasser - Verhältnis eine erheblich höhere Selektivität für die Trennung von Albumin und Cytochrom C aufweisen, wenn bei der Membranherstellung der Innenfüllung lediglich 0,1 Gew.-% des Polyelektrolyten Rohagit S hv zugesetzt wird. Ohne den Zusatz des Polyelektrolyten Rohagit S hv lassen sich hohe Siebkoeffizienten für Cytochrom C nur dann erreichen, wenn hohe Siebkoeffizienten für Albumin in Kauf genommen werden.

### **Vergleichsbeispiel 13**

Aus 19,0 Gew.-% Polyethersulfon (Ultrason E 6020, Fa. BASF), 13,3 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon (PVP K30, Fa. ISP), 62,96 Gew.-% N-Methylpyrrolidon (NMP) und 4,74 Gew.-% Wasser wurde in einem Rührbehälter bei einer Temperatur von ca. 70°C unter intensivem Rühren eine homogene Spinnlösung hergestellt. Die Lösung wurde anschließend auf ca. 50°C abgekühlt, entgast, filtriert und dem Ringspalt einer Hohlfadendüse zugeführt, die auf 45°C temperiert war. Durch die Düsennadel der Hohlfadendüse wurde eine Innenfüllung gefördert, die aus 52 Gewichtsteilen NMP und 48 Gewichtsteilen Wasser bestand. Der ausgeformte Hohlfa den wurde durch einen Klimakanal (Klima: 50°C; 90 % relative Luftfeuchte) geführt und in einem ca. 75°C warmes Wasser enthaltenden Fällbad ausgefällt. Nach Waschen mit 80°C warmem Wasser und Trocknen mit Heißluft resultierte eine Hohlfasermembran mit einem Lumendurchmesser von 0,2 mm und einer Wanddicke von 0,035 mm.

### **Beispiel 13**

Es wurde eine Hohlfasermembran wie in Vergleichsbeispiel 13 hergestellt, jedoch mit dem Unterschied, dass in der Innenfüllung, bezogen auf ihr Gewicht, zusätzlich 0,25 Gew.-% des Polyelektrolyten Rohagit ENV (Fa. Degussa/Röhm) gelöst waren. Zur Herstellung der Innenfüllung wurde jeweils zuerst das Rohagit S ENV

im NMP verteilt, nach Zugabe von Wasser bei ca. 70 °C gelöst und anschließend auf 30°C abgekühlt.

Die Eigenschaften der Hohlfasermembranen aus Vergleichsbeispiel 13 und aus Beispiel 13 sind in der Tabelle 13 zusammengefasst.

Tabelle 13

Membran aus	Polyelektrolyt in der Innenfüllung	$UFR_{Alb}$ ml/(h·m <sup>2</sup> ·mmHg)	$SK_{Alb}$	$SK_{CC}$
Vergleichs- beispiel 13	-	31,5	0,003	0,640
Beispiel 13	0,25 Gew.-% Rohagit ENV	35,1	0,000	1,000

#### Beispiel 14

Zur Herstellung einer Spinnlösung wurden 19,0 Gew.-% Polyethersulfon (Ultrason E 6020, BASF), 13,3 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon (PVP K30, ISP), 62,96 Gew.-% N-Methylpyrrolidon (NMP) und 4,74 Gew.-% Wasser bei einer Temperatur von ca. 60 °C intensiv gerührt. Die resultierende homogene Lösung wurde auf ca. 50°C abgekühlt, entgast, filtriert und dem Ringspalt einer auf 45°C temperierten Hohlfadendüse zugeführt. Durch die Düsennadel der Hohlfadendüse wurde eine Innenfüllung gefördert, die aus 52 Gewichtsteilen NMP und 48 Gewichtsteilen Wasser sowie einem Zusatz von 0,1 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Innenfüllung, des Polyelektrolyten Carbopol 1382 (Fa. Noveon) bestand. Zur Herstellung der Innenfüllung wird das Carbopol 1382 zuerst in NMP dispergiert und nach Zugabe von Wasser bei ca. 70 °C gelöst. Der ausgeformte Hohlfa- den wurde durch einen Klimakanal (Klima: 55°C; 80 % relative Luftfeuchte) geführt und in einem Fällbad mit auf ca. 71 °C temperiertem Wasser ausgefällt. Nach Waschen mit 90°C warmem Wasser und Trocknen mit Heißluft resultierte eine Hohlfasermembran mit

einem Lumendurchmesser von 0,2 mm und einer Wanddicke von 0,03 mm. Die Eigenschaften dieser Hohlfasermembran sind in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14

Membran aus	Polyelektrolyt in der Innenfüllung	$UFR_{Alb}$ ml/(h·m <sup>2</sup> ·mmHg)	$SK_{Alb}$	$SK_{CC}$
Beispiel 14	0,1 Gew.-% Carbopol 1382	35,82	0,002	0,956

### Beispiele 15a-b

19,0 Gew.-% Polyethersulfon (Ultrason E 6020, Fa. BASF), 13,3 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon (PVP K30, Fa. ISP), 62,96 Gew.-% N-Methylpyrrolidon (NMP) und 4,74 Gew.-% Wasser wurden bei einer Temperatur von ca. 60 °C unter intensivem Rühren zu einer homogenen Spinnlösung verarbeitet. Die Lösung wird entgast, filtriert und dem Ringspalt einer Hohlfadendüse zugeführt, die auf 45 °C temperiert war. Zur Ausbildung von Lumen und Trennschicht wurde durch die Düsenadel der Hohlfadendüse eine Innenfüllung gefördert, die aus 55,95 Gewichtsteilen NMP, 43,95 Gewichtsteilen Wasser sowie 0,1 Gewichtsteile des Polyelektrolyten Styleze 2000 (Fa. ISP) (Beispiel 19a), bzw. aus 55,88 Gewichtsteilen NMP, 43,87 Gewichtsteilen Wasser sowie 0,25 Gewichtsteile Styleze 2000 (Beispiel 19b) bestand. Zur Herstellung der Innenfüllung wurde das Styleze 2000 zuerst in NMP eingerührt und nach Zugabe von Wasser bei 70 °C gelöst. Styleze 2000 ist ein Copolymer aus Acrylsäure, Vinylpyrrolidon und Laurylmethacrylat. Der ausgeformte Hohlfaden wurde durch einen Klimakanal (Klima: 55 °C; 70 % relative Luftfeuchte) geführt und in einem Fällbad mit auf ca. 65 °C temperiertem Wasser ausgefällt. Nach Waschen mit 90°C warmem Wasser und Trocknen mit Heißluft resultiert eine Hohlfasermembran mit einem Lumendurchmesser von 0,2 mm und einer Wanddicke von 0,03 mm, deren  $UFR_{Alb}$ ,  $SK_{CC}$  und  $SK_{Alb}$  in Tabelle 15 dargestellt sind.

Tabelle 15

Membran aus	Polyelektrolyt in der Innenfüllung	$UFR_{Alb}$ ml/(h·m <sup>2</sup> ·mmHg)	$SK_{Alb}$	$SK_{CC}$
Beispiel 15a	0,1 Gew.-% Styleze 2000	36,04	0,001	0,931
Beispiel 15b	0,25 Gew.-% Styleze 2000	38,09	0,001	0,937

## **High-Flux Dialysemembran mit verbessertem Trennverhalten**

---

### **Patentansprüche:**

1. Hydrophile, mit Wasser benetzbare, semipermeable Hohlfasermembran auf Basis eines synthetischen ersten Polymers insbesondere zur Hemodialyse, Hemodiafiltration oder Hemofiltration, wobei die Hohlfasermembran über ihre Wand eine offenporige integral asymmetrische Struktur und an ihrer dem Lumen zugewandten Innenoberfläche eine Poren aufweisende Trennschicht von 0,1 bis 2  $\mu\text{m}$  Dicke sowie an die Trennschicht angrenzend eine offenporige Stützschiicht besitzt und eine Ultrafiltrationsrate in Albuminlösung im Bereich von 25 bis 60  $\text{ml}/(\text{h} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{mmHg})$  aufweist, dadurch gekennzeichnet, dass die Hohlfasermembran nach einer vorherigen Trocknung einen Siebkoeffizienten für Cytochrom C von mindestens 0,8 in Kombination mit einem Siebkoeffizienten für Albumin von höchstens 0,005 aufweist, wobei die Hohlfasermembran im trocknen Zustand frei von Zusätzen ist, die die Poren in der Membrwand stabilisieren.
2. Hohlfasermembran nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie des Weiteren ein hydrophiles zweites Polymer umfasst.
3. Hohlfasermembran nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das synthetische erste Polymer ein hydrophobes erstes Polymer ist und die Hohlfasermembran des Weiteren ein hydrophiles zweites Polymer umfasst.
4. Hohlfasermembran nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das hydrophobe erste Polymer ein aromatisches Sulfonpolymer wie z.B. Polysulfon,

Polyethersulfon Polyphenylensulfon oder Polyarylethersulfon, ein Polycarbonat, Polyimid, Polyetherimid, Polyetherketon, Polyphenylensulfid oder ein Copolymer oder eine Modifikationen dieser Polymere oder eine Mischung dieser Polymere ist .

5. Hohlfasermembran nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das hydrophobe erste Polymer ein Polysulfon oder ein Polyethersulfon ist.
6. Hohlfasermembran nach einem oder mehreren der Ansprüche 2 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das hydrophile zweite Polymer Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykol, Polyvinylalkohol, Polyglykolmonoester, Polysorbitat, Carboxymethylcellulose oder eine Modifikation oder ein Copolymer dieser Polymere ist.
7. Hohlfasermembran nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sich die Stützschrift von der Trennschrift ausgehend über im wesentlichen die gesamte Wand der Hohlfasermembran erstreckt, eine schwammartige Struktur aufweist und frei von Fingerporen ist.
8. Hohlfasermembran nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen Siebkoeffizienten für Cytochrom C von mindestens 0,85 aufweist.
9. Hohlfasermembran nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen Siebkoeffizienten für Albumin von höchstens 0,003 aufweist.
10. Hohlfasermembran nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass in der Trennschrift ein Polyelektrolyt mit negativen Festladungen physikalisch gebunden ist.

11. Hohlfasermembran nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 mit einer Ultrafiltrationsrate in Albuminlösung im Bereich von 30 bis 55 ml/(h·m<sup>2</sup>·mmHg).
12. Verfahren zur Herstellung hydrophilen, mit Wasser benetzbaren semipermeablen Hohlfasermembran gemäß Anspruch 1, wobei das Verfahren die Schritte umfasst
  - a. Herstellung einer homogenen Spinnlösung umfassend 12 bis 30 Gew.-% eines synthetischen ersten Polymers sowie gegebenenfalls weitere Additive in einem Lösemittelsystem,
  - b. Extrusion der Spinnlösung durch den Ringspalt einer Hohlfadendüse zu einem Hohlfaden,
  - c. Extrusion einer Innenfüllung durch die zentrale Öffnung der Hohlfadendüse, wobei die Innenfüllung ein Koagulationsmedium für das synthetische erste Polymer ist, welches ein Lösemittel sowie ein Nichtlösemittel für das synthetische erste Polymer umfasst,
  - d. Inkontaktbringen der Innenfüllung mit der Innenseite des Hohlfadens zur Auslösung der Koagulation im Inneren des Hohlfadens und zur Ausbildung einer Trennschicht an der Innenseite des Hohlfadens und der Membranstruktur,
  - e. Hindurchleiten des Hohlfadens durch ein Koagulationsbad, um gegebenenfalls die Ausbildung der Membranstruktur zu vervollständigen und um die Membranstruktur zu fixieren,
  - f. Extraktion der so gebildeten Hohlfasermembran zur Entfernung des Lösemittelsystems sowie löslicher Substanzen,
  - g. Trocknung der Hohlfasermembran,dadurch gekennzeichnet, dass die Innenfüllung einen Polyelektrolyten mit negativen Festladungen enthält, wodurch eine Hohlfasermembran mit einem Siebkoeffizienten für Cytochrom C von mindestens 0,8 in Kombination mit einem Siebkoeffizienten für Albumin von höchstens 0,005 erhalten wird.



13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Spinnlösung des Weiteren 0,1 bis 30 Gew.-% eines zweiten hydrophilen Polymers umfasst.
14. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass das synthetische erste Polymer ein hydrophobes erstes Polymer ist und die Spinnlösung des Weiteren 0,1 bis 30 Gew.-% eines zweiten hydrophilen Polymers umfasst.
15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass als erstes hydrophobes Polymer ein aromatisches Sulfonpolymer wie z.B. Polysulfon, Polyethersulfon, Polyphenylensulfon oder Polyarylethersulfon, ein Polycarbonat, Polyimid, Polyetherimid, Polyetherketon, Polyphenylensulfid, ein Copolymer, eine Modifikation dieser Polymere oder eine Mischung dieser Polymere eingesetzt wird.
16. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 13 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass als zweites hydrophiles Polymer Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykol, Polyvinylalkohol, Polyglykolmonoester, Polysorbitat, Carboxymethylcellulose oder eine Modifikation oder ein Copolymer dieser Polymere eingesetzt wird.
17. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 12 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass das Lösemittelsystem ein polares aprotisches Lösemittel umfasst.
18. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 12 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass der Polyelektrolyt ausgewählt ist aus der Gruppe der Polyphosphorsäuren, der Polysulfonsäuren oder der Polycarbonsäuren.
19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Polycarbonsäuren Homo- oder Copolymere der Acrylsäure sind.

20. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 12 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass der Gewichtsanteil des Polyelektrolyten 0,01 bis 1 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Innenfüllung, ist.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2005/001506

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 B01D69/08 B01D67/00 A61M1/16 B01D71/68 B01D71/64

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 B01D A61M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, COMPENDEX

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 505 859 A (DUNWEG ET AL) 9 April 1996 (1996-04-09) claim 26; examples 3,5	1-3,7,11
X	US 5 683 584 A (WENTHOLD ET AL) 4 November 1997 (1997-11-04) column 7, line 38 - line 48; claims 24,28; figure 4b column 31, line 62 - column 32, line 2 column 37, line 8 - line 67	1,7-9,11
A	EP 0 344 581 A (NIKKISO CO., LTD) 6 December 1989 (1989-12-06) cited in the application page 7, line 9 - line 12	1,12
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 May 2005

Date of mailing of the international search report

08/06/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Goers, B

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2005/001506

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 305 787 A (GAMBRO DIALYSATOREN GMBH & CO. KG) 8 March 1989 (1989-03-08) cited in the application the whole document -----	1-20
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 016, no. 329 (C-0963), 17 July 1992 (1992-07-17) & JP 04 094727 A (NITTO DENKO CORP), 26 March 1992 (1992-03-26) abstract -----	10, 12-20

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/001506

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5505859	A	09-04-1996	DE 59205365 D1 WO 9303829 A1 EP 0600932 A1 ES 2083757 T3 JP 6509746 T	28-03-1996 04-03-1993 15-06-1994 16-04-1996 02-11-1994
US 5683584	A	04-11-1997	US 5762798 A AU 676448 B2 AU 4447396 A AU 668268 B2 AU 5584294 A CA 2143863 A1 EP 0663853 A1 FI 951646 A HU 70894 A2 JP 2887527 B2 JP 7507494 T NO 951343 A PL 308302 A1 WO 9407594 A2 US RE36914 E US 5605627 A AR 245961 A1 AT 132766 T AU 658885 B2 AU 1767592 A BR 9205869 A CA 2106482 A1 DE 69207587 D1 DE 69207587 T2 EP 0579749 A1 ES 2085014 T3 JP 2941944 B2 JP 5507328 T MX 9201654 A1 RU 2086296 C1 WO 9218224 A1 AU 4279093 A CA 2136006 A1 EP 0647156 A1 JP 2818975 B2 JP 7504615 T WO 9400222 A1	09-06-1998 06-03-1997 23-05-1996 26-04-1996 26-04-1994 14-04-1994 26-07-1995 06-04-1995 28-11-1995 26-04-1999 24-08-1995 07-04-1995 24-07-1995 14-04-1994 17-10-2000 25-02-1997 30-03-1994 15-01-1996 04-05-1995 17-11-1992 01-03-1995 13-10-1992 22-02-1996 23-05-1996 26-01-1994 16-05-1996 30-08-1999 21-10-1993 01-10-1992 10-08-1997 29-10-1992 24-01-1994 06-01-1994 12-04-1995 30-10-1998 25-05-1995 06-01-1994
EP 0344581	A	06-12-1989	JP 1299610 A JP 1795525 C JP 5003335 B DE 68909307 D1 DE 68909307 T2 EP 0344581 A2 ES 2045253 T3 US 4957942 A US 4983293 A	04-12-1989 28-10-1993 14-01-1993 28-10-1993 21-04-1994 06-12-1989 16-01-1994 18-09-1990 08-01-1991
EP 0305787	A	08-03-1989	SE 460521 B DE 3875203 D1 DE 3875203 T3 EP 0305787 A1	23-10-1989 12-11-1992 13-11-1997 08-03-1989

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/001506

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0305787	A	ES 2035194 T3	16-04-1993
		JP 1094901 A	13-04-1989
		JP 3047403 B2	29-05-2000
		SE 8703367 A	01-03-1989
		US 4935141 A	19-06-1990
JP 04094727	A	26-03-1992 JP 2855233 B2	10-02-1999

# INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/001506

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 B01D69/08 B01D67/00 A61M1/16 B01D71/68 B01D71/64

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 B01D A61M

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, COMPENDEX

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 505 859 A (DUNWEG ET AL) 9. April 1996 (1996-04-09) Anspruch 26; Beispiele 3,5	1-3,7,11
X	US 5 683 584 A (WENTHOLD ET AL) 4. November 1997 (1997-11-04) Spalte 7, Zeile 38 - Zeile 48; Ansprüche 24,28; Abbildung 4b Spalte 31, Zeile 62 - Spalte 32, Zeile 2 Spalte 37, Zeile 8 - Zeile 67	1,7-9,11
A	EP 0 344 581 A (NIKKISO CO., LTD) 6. Dezember 1989 (1989-12-06) in der Anmeldung erwähnt Seite 7, Zeile 9 - Zeile 12	1,12
-/--		



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

31. Mai 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

08/06/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Goers, B

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 305 787 A (GAMBRO DIALYSATOREN GMBH & CO. KG) 8. März 1989 (1989-03-08) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1-20
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN Bd. 016, Nr. 329 (C-0963), 17. Juli 1992 (1992-07-17) & JP 04 094727 A (NITTO DENKO CORP), 26. März 1992 (1992-03-26) Zusammenfassung -----	10,12-20



# INTERNATIONALE RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/001506

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5505859	A	09-04-1996	DE 59205365 D1 28-03-1996 WO 9303829 A1 04-03-1993 EP 0600932 A1 15-06-1994 ES 2083757 T3 16-04-1996 JP 6509746 T 02-11-1994
US 5683584	A	04-11-1997	US 5762798 A 09-06-1998 AU 676448 B2 06-03-1997 AU 4447396 A 23-05-1996 AU 668268 B2 26-04-1996 AU 5584294 A 26-04-1994 CA 2143863 A1 14-04-1994 EP 0663853 A1 26-07-1995 FI 951646 A 06-04-1995 HU 70894 A2 28-11-1995 JP 2887527 B2 26-04-1999 JP 7507494 T 24-08-1995 NO 951343 A 07-04-1995 PL 308302 A1 24-07-1995 WO 9407594 A2 14-04-1994 US RE36914 E 17-10-2000 US 5605627 A 25-02-1997 AR 245961 A1 30-03-1994 AT 132766 T 15-01-1996 AU 658885 B2 04-05-1995 AU 1767592 A 17-11-1992 BR 9205869 A 01-03-1995 CA 2106482 A1 13-10-1992 DE 69207587 D1 22-02-1996 DE 69207587 T2 23-05-1996 EP 0579749 A1 26-01-1994 ES 2085014 T3 16-05-1996 JP 2941944 B2 30-08-1999 JP 5507328 T 21-10-1993 MX 9201654 A1 01-10-1992 RU 2086296 C1 10-08-1997 WO 9218224 A1 29-10-1992 AU 4279093 A 24-01-1994 CA 2136006 A1 06-01-1994 EP 0647156 A1 12-04-1995 JP 2818975 B2 30-10-1998 JP 7504615 T 25-05-1995 WO 9400222 A1 06-01-1994
EP 0344581	A	06-12-1989	JP 1299610 A 04-12-1989 JP 1795525 C 28-10-1993 JP 5003335 B 14-01-1993 DE 68909307 D1 28-10-1993 DE 68909307 T2 21-04-1994 EP 0344581 A2 06-12-1989 ES 2045253 T3 16-01-1994 US 4957942 A 18-09-1990 US 4983293 A 08-01-1991
EP 0305787	A	08-03-1989	SE 460521 B 23-10-1989 DE 3875203 D1 12-11-1992 DE 3875203 T3 13-11-1997 EP 0305787 A1 08-03-1989

**INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/001506

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0305787 A		ES 2035194 T3	16-04-1993
		JP 1094901 A	13-04-1989
		JP 3047403 B2	29-05-2000
		SE 8703367 A	01-03-1989
		US 4935141 A	19-06-1990
JP 04094727 A	26-03-1992	JP 2855233 B2	10-02-1999